

KARDIALE KOMORBIDITÄT
BEI PATIENTEN MIT
KOPF-HALS-TUMOR

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der

Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Roland Simeoni

geboren am 16.07.1964 in Stuttgart

Gutachter:

1. Professor Dr. Orlando Guntinas-Lichius, Direktor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikums Jena
2. Professor Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau, Direktor der Klinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Jena
3. Professor Dr. Dirk Eßer, Chefarzt der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Helios Klinikum Erfurt

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.02.2015

Abkürzungsverzeichnis

ACE-27	Adult-Comorbidity-Evaluation-27
BMI	Body-Mass-Index
CCI	Charlson Comorbidity Index
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CUP	Cancer of Unknown Primary
d	Tag
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EF	Ejection Fraction
EKG	Elektrokardiogramm
g	Gramm
HNO	Hals-Nasen-Ohren
IKS	Index Kardialer Status
M	Fernmetastasen
N	Lymphknotenmetastasen
NYHA	New York Heart Association
n	Anzahl
OP	Operation
RCRI	Revised Cardic Risk Index
T	Tumorausdehnung
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
Inhaltsverzeichnis.....	4
1 Zusammenfassung.....	7
2 Einleitung.....	9
2.1 Übersicht.....	9
2.2 Ätiologie und Pathogenese von Kopf-Hals-Tumoren.....	9
2.3 Risikofaktoren für eine Herzerkrankung.....	10
2.4 Kopf-Hals-Malignome.....	12
2.4.1 Epidemiologie.....	12
2.4.2 Pathologie.....	13
2.4.3 Stadieneinteilung.....	13
2.5 Herzerkrankung.....	14
2.5.1 Häufige Erkrankungen, Relevanz.....	14
2.5.2 Herzinsuffizienz.....	15
2.5.3 Koronare Herzerkrankung.....	16
2.6 Therapie von Kopf-Hals-Tumoren.....	17
2.7 Diagnostik und Therapie der kardialen Komorbidität.....	18
2.8 Auswirkung einer Komorbidität auf die Therapieentscheidung bei Kopf-Hals-Tumoren.....	19
3 Ziele der Arbeit.....	21
4 Methodik.....	22
4.1 Patienten.....	22
4.2 Datenerhebung Studiengruppe.....	23
4.2.1 Patienten- und Tumorcharakteristika.....	23
4.2.2 Internistische Parameter und Laborwerte.....	23
4.2.3 Kardiologische Untersuchungen.....	24
4.2.3.1 Elektrokardiogramm.....	25
4.2.3.2 Echokardiographie.....	26

4.2.3.3	Ergometrie.....	30
4.2.3.4	Index aus kardiologischen Befunde.....	31
4.2.4.	Komorbidität.....	32
4.2.4.1	Adult Comorbidity Evaluation-27.....	33
4.2.4.2	ECOG Index und Karnofsky Index.....	33
4.2.4.3	Revised cardiac risk Index.....	34
4.2.4.4	Charlson Comorbidity Index.....	35
4.2.4.5	Weitere Risikofaktoren.....	35
4.2.5	Entscheidungsfindung in der interdisziplinären Tumorkonferenz.....	37
4.2.6	Therapie.....	37
4.3	Datenerhebung Vergleichsgruppe.....	37
4.4	Labor.....	38
4.5	Statistische Auswertung.....	38
5	Ergebnisse.....	39
5.1	Vergleich der Studiengruppe mit der Vergleichsgruppe zum Ausschluss eines Selektionsbias.....	39
5.2	Ergebnisse der Studiengruppe.....	40
5.2.1	Demographische Parameter.....	40
5.2.2	Ergebnisse der kardiologischen Untersuchungen.....	42
5.2.2.1	Ergebnisse der Elektrokardiographie (EKG).....	42
5.2.2.2	Ergebnisse der Echokardiographie.....	43
5.2.2.3	Ergometrische Untersuchung.....	43
5.2.3	Indices.....	44
5.2.3.1	Index Kardialer Status.....	44
5.2.3.2	ECOG und Karnofsky Index.....	45
5.2.3.3	ACE-27.....	45
5.2.3.4	Charlson Comorbidity Index.....	45
5.2.3.5	Revised Cardiac Risk Index.....	46
5.4	Korrelation zwischen den verschiedenen Komorbiditäts-Indices und zu den Patientencharakteristika.....	47
5.4.1	Rezidive und Überleben.....	48
5.5	Weitere internistische Risikofaktoren.....	51
5.6	Aus den kardiologischen Untersuchungen abgeleitete Diagnostik.....	53
5.7	Entscheidungsfindung in der interdisziplinären Tumorkonferenz.....	53

6	Diskussion.....	54
6.1	Methodenkritik.....	54
6.1.1	Patienten.....	54
6.1.1.1	Patientencharakteristika.....	55
6.1.2	Kardiologische Untersuchungen.....	55
6.1.3	Index Kardialer Status	56
6.1.4	Erhobene Indices.....	56
6.1.4.1	ECOG und Karnofsky Index.....	56
6.1.4.2	Adult Comorbidity Evaluation (ACE)-27.....	57
6.1.4.3	Charlson Comorbidity Index (CCI)	57
6.1.4.4	Revised Cardiac Risk Index (RCRI)	57
6.1.4.5	Kritische Betrachtung der Indices.....	58
6.1.5	Weitere Limitationen.....	58
6.2	Ergebnisdiskussion.....	58
6.2.1	Index Kardialer Status.....	58
6.2.2	Gründe für den fehlenden Einfluss auf die Therapieentscheidung.....	59
6.2.2.1	Einfluss durch Patientenselektion.....	59
6.2.2.2	Erkrankungsschwere.....	59
6.2.2.3	Qualität der kardialen Diagnostik.....	60
6.2.2.4	Therapie.....	60
6.2.3	Kardiales Risiko.....	60
6.2.4	Vergleich der Studiengruppe mit Ein-/ Ausschlusskriterien von Therapiestudien.....	61
6.2.5	Behandlung der Komorbidität in den Leitlinien.....	62
6.2.5.1	Vorschlag zur Berücksichtigung der Komorbidität in den Leitlinien.....	62
6.2.5.2	Komorbidität bei Malignomen anderer Organsysteme.....	63
7	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	65
	Literaturverzeichnis.....	66
	Anhang.....	75
	Danksagung.....	84
	Lebenslauf.....	85
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	86

1 Zusammenfassung

Das Auftreten einer kardialen oder anderen Erkrankung zusammen mit einem Kopf-Hals-Tumor als sogenannte Komorbidität wird durch spezifische Risikofaktoren begünstigt. Betrachtet man die jeweiligen Risikofaktoren, so lassen sich dabei Nikotin- und Alkoholmissbrauch als die Faktoren ausmachen, die sowohl für Kopf-Hals-Tumor-Erkrankungen als auch kardiale Erkrankungen begünstigend wirken. Daher ist anzunehmen, dass diese beiden Erkrankungen vergesellschaftet auftreten, das Tumorleiden als Grunderkrankung und die kardiale Erkrankung als Komorbidität. Eine relevante Komorbidität hat wiederum einen Einfluss auf das Ergebnis bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren. Unklar ist jedoch, ob die Begleiterkrankungen per se oder deren Einfluss auf die Tumorthherapie im Sinne einer Einschränkung verantwortlich sind. Daher wurde im Rahmen der vorliegenden prospektiven monozentrischen Studie die kardiale Komorbidität bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumor-Erkrankungen erfasst und deren Einfluss auf die Therapieentscheidung bezüglich des Tumorleidens untersucht. Einschlusskriterien waren ein primäres Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches, das neu diagnostiziert wurde oder als Rezidiv nach symptomfreiem Intervall von mindestens vier Monaten wieder auftrat. Weitere Einschlusskriterien bestanden nicht. Im Zeitraum von November 2011 bis zum Februar 2014 wurden 49 Patienten eingeschlossen. Zum Ausschluss eines Selektionsbias wurden als Vergleichsgruppe 171 im gleichen Zeitraum nicht eingeschlossene Patienten betrachtet. Zur Erfassung der kardialen Komorbidität wurde ein Index des Kardialen Status (IKS) definiert. Dieser setzt sich aus klinischer Symptomatik und den Ergebnissen aus den technischen Untersuchungen zusammen. An technischen Untersuchungen wurden ein Elektrokardiogramm, eine Echokardiographie und eine Ergometrie durchgeführt. Neben dem IKS wurden mehrere international validierte Komorbiditäts-Indices erhoben, um einerseits einen Status der vorhandenen Komorbiditäten zu definieren und andererseits den IKS und die Indices mit- und untereinander zu vergleichen. Die Patienten wurden unter Vorlage der kardiologischen Befunde und deren Beurteilung in der interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt. Dabei war geplant, eine typische Therapieplanung, wie sie ohne relevante Komorbidität getroffen worden wären, mit der tatsächlichen, in Kenntnis der kardiologischen Befunde getroffenen, Therapieentscheidung zu vergleichen um deren Einfluss zu dokumentieren. Ein spezielles Follow-up oder bestimmte klinisch-internistische Untersuchungen über die normale Tumornachsorge hinaus erfolgten im Rahmen dieser

Untersuchung nicht. Es wurde das Überleben oder der Tod bis zur Beendigung der vorliegenden Untersuchung aufgezeichnet, um das Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier zu berechnen. Bei der Auswertung der erhobenen Daten ergaben sich folgende Ergebnisse: Die Studiengruppe und die Vergleichsgruppe unterschieden sich nicht in Bezug auf ihre Charakteristika. Ein Selektionsbias konnte ausgeschlossen werden. Die Charakteristika, Verteilung der Tumorlokalisationen und –Stadien sind mit Patientengruppen in der Literatur vergleichbar. Ein Drittel der Patienten wies eine relevante kardiale Komorbidität auf, die zuverlässig diagnostiziert werden konnte. Eine entsprechende Therapie wurde eingeleitet. Zur Beurteilung der Ergebnisse aus der Erhebung der verschiedenen Indices wurden diese mit relevanten Patientencharakteristika korreliert. Dabei fanden sich eine starke Korrelation zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) und Eastern Cooperative Oncology Group (EOCG) Index, eine mittlere Korrelation für den Index Kardialer Status (IKS) und das Alter sowie das Tumorstadium. Eine schwache Korrelation fand sich für IKS und Raucher oder erhöhte Alkoholaufnahme, IKS und BMI, BMI und ACE-27, Alter und CCI. Die Indices untereinander korrelierten insgesamt nicht sehr stark, am besten zwischen Karnofsky Index und Index der ECOG, da diese sich linear entsprechen. Eine mittlere Korrelation fand sich zwischen ACE-27 und Charlson Comorbidity Index (CCI) sowie Revised Cardiac Risk Index (RCRI) und CCI. Das mediane Follow-up der Studienpatienten betrug 16 Monate (Mittelwert: 13 ± 8). Das mediane Follow-up der lebenden Patienten betrug 17 Monate (Mittelwert: 14 ± 8). Die 1-Jahres-Überlebensrate und die 2-Jahres-Überlebensrate betrugen 86,9 % und 66,7 %. Ein schlechterer RCRI war ein signifikanter negativer prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben. Die neu diagnostizierten kardialen Erkrankungen hatten in keinem Fall Einfluss auf die Therapieentscheidung. Die Patienten wurden vielmehr anhand der stattgehabten kardialen Diagnostik individuell behandelt. Somit hatte die kardiale Diagnostik keinen Einfluss auf die Tumorthherapie sondern durch die klinische Vorbereitung der Patienten konnten alle der jeweilig geplanten Standardtherapie zugeführt werden. Vor dem Hintergrund, dass der einzig prognostische relevante Index ein kardialer Risiko-Index ist und die Diagnostik und Therapie der kardialen Komorbidität Einschränkungen bei der Tumorthherapie vermeiden kann, kommt dieser eine große Bedeutung zu. Hier sollten weitere prospektive Studien folgen, die kardiale und nach Organsystemen aufgeschlüsselt andere Komorbiditäten untersuchen, diese gezielt behandeln und den Einfluss auf den Therapieerfolg überprüfen. Die daraus gewonnen Erkenntnisse sollten die Therapieleitlinien, die bisher die Begleiterkrankungen nicht berücksichtigen, so um die Behandlung der Komorbiditäten ergänzen.

2 Einleitung

2.1 Übersicht

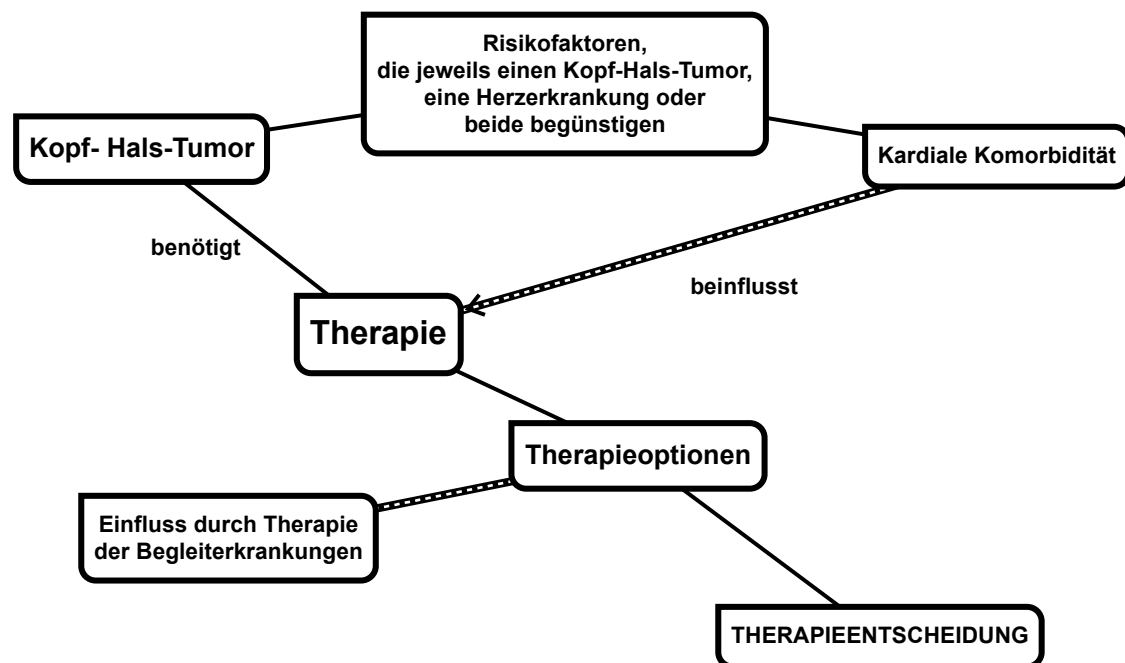
Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der kardialen Komorbidität bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Obwohl ein Kopf-Hals-Tumor wie auch eine Herzerkrankung spontan auftreten können, ist doch davon auszugehen, dass diese jeweils durch das Vorhandensein von spezifischen Risikofaktoren begünstigt werden. Dabei sind spezifische Risikofaktoren für die Entstehung eines Kopf-Hals-Tumors und einer Herzerkrankung bekannt. Vergleicht man eine Auflistung der Risikofaktoren für beide Erkrankungen so findet man dabei Überschneidungen: Risikofaktoren, die für beide Erkrankungen relevant sind. Kommt es zur Ausbildung eines Kopf-Hals-Tumors, so ist nach dem Tumorstaging die bestmögliche Therapie anzustreben. Die Therapie eines Kopf- Hals-Tumors ist oft komplex und für den Patienten physisch belastend. Durch Komorbiditäten, insbesondere durch eine kardiale Komorbidität, sind Limitationen bezüglich der Therapie zu erwarten, die Therapieoptionen sind dann eingeschränkt. Diese Einschränkung kann auch durch eine nicht bekannte, kardiale Erkrankung bestehen und somit unerkannt zu Problemen während der Therapie des Kopf-Hals-Tumors führen, im ungünstigsten Fall mit negativer Auswirkung auf die Prognose. Jedoch können auch bekannte, bereits länger therapierte Herzerkrankungen zu therapeutischen Einschränkungen führen, wenn diese nicht adäquat behandelt sind oder der Status der Erkrankung unklar ist. Damit kommt der differenzierten Therapie bei kardialer Komorbidität ein hoher Stellenwert zu, da sie in der Lage ist, Patienten mit per se eingeschränkten Therapieoptionen dennoch allen therapeutischen Möglichkeiten zugänglich zu machen. Diese Zusammenhänge sind in Abbildung 1 dargestellt.

2.2 Ätiologie und Pathogenese von Kopf-Hals-Tumoren

Als Hauptursachen für die meisten Krebserkrankungen im Kopf-Hals-Bereich gelten sowohl Nikotinabusus in Form von Tabakrauchen als auch der Konsum von hochprozentigem Alkohol, wobei der Einfluss beider Noxen in Kombination um ein Vielfaches höher ist als die Wirkung einer Noxe allein. Dieser Effekt ist bei Männern deutlich ausgeprägter als bei Frauen (Hashibe et al. 2009). Aufgrund des bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumor weit verbreiteten Nikotinabusus wird eine Häufung von kardiovaskulären Begleiterkrankungen angenommen.

Objektivierte Daten hierzu liegen jedoch nicht vor.

Abbildung 1 Zusammenhänge zwischen den Risikofaktoren für Kopf-Hals-Tumoren und kardialer Komorbidität und Therapieentscheidungen



Bei einigen Formen von Kopf-Hals-Karzinomen kommen noch andere Risikofaktoren hinzu, wie z.B. eine schlechte Mundhygiene, eine Infektion durch Humane Papilloma Viren, eine entsprechende genetische Disposition kann bei Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus zu Nasenrachenkrebs führen. Diese Risikofaktoren sind sicherlich nicht kardiovaskulären Begleiterkrankungen assoziiert. Weitere Risikofaktoren sind z. B. beruflich bedingte Expositionen mit Lösungsmitteln und Hartholzstaub (Kleinsasser und Schroeder 1988, Jayaprakash et al. 2008, Zheng et al. 1990, Gillespie et al. 2009, Marur et al. 2010, Hildesheim et al. 2002, Karanikiotis et al. 2008)

2.3 Risikofaktoren für eine Herzerkrankung

Die am häufigsten auftretenden kardialen Risikofaktoren sind neben der Fettstoffwechselstörung und der arteriellen Hypertonie, die Adipositas und der Nikotinabusus (Braunwald's Heart Disease, 2012, Kinch et al. 1963). Alkoholkonsum und Nikotinabusus sind sowohl Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung als auch für eine

Kardiomyopathie anderer Genese (Braunwald's Heart Disease, 2012). Die wichtigsten Risikofaktoren sind in den Tabellen 1 und 2 aufgelistet.

Tabelle 1 Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung

Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung
Nikotin
Arterielle Hypertonie (auch durch Alkohol)*
Adipositas
Diabetes mellitus
Bewegungsmangel
Familiäre Disposition
Fettstoffwechselstörung
Psychosozial, verhaltensbedingt
männliches Geschlecht

*(Regan, TJ, Alcohol and the cardiovascular system JAMA 264:377, 1990)

Tabelle 2 Ursachen einer Kardiomyopathie

Ursachen einer Kardiomyopathie	
Ischämisch	nach Myokardinfarkt(en)
Idiopathisch	Dilatative Kardiomyopathie
Infektiös	z.B. nach viraler Myokarditis
Funktionell	Tachymyopathie, arterielle Hypertonie Herzklappenerkrankung
Toxisch	Alkohol, Nikotin, Zytostatika
Metabolisch	Adipositas, Diabetes mellitus,
Genetisch	Hypertrophische Kardiomyopathie
Hämatologisch	Leukämie
Infiltrativ	Amyloidose
Fibroblastisch	Löffler Endokarditis
Hypersensitiv Neuromuskulär	z.B. Methyldopamin-Therapie
sonstige	post-partum-Kardiomyopathie

Betrachtet man die Tabellen 1 und 2, so findet sich in Bezug auf eine Exposition gegenüber Risikofaktoren beim Nikotin- und Alkoholkonsum eine Gemeinsamkeit mit den

Risikofaktoren für die Entstehung eines Kopf-Hals-Tumors. Bei der Disposition für die Entstehung einer Herzerkrankung und eines Kopf-Hals-Tumors gibt es keine Gemeinsamkeiten. Allerdings ist davon auszugehen, dass auf Grund der Häufigkeit von disponierenden Faktoren für eine Herzerkrankung (z.B. arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung), diese bei Patienten mit einer Tumorerkrankung ebenso vorkommen. Dies wird in Komorbiditäts-Scores gemessen (siehe 4.2.4.)

2.4 Kopf-Hals-Malignome

2.4.1 Epidemiologie

Mit ca. 650.000 Neuerkrankungen und ca. 350.000 Todesfällen pro Jahr weltweit sind Kopf-Hals-Tumoren relativ selten. Insgesamt machen Kopf-Hals-Tumoren ca. 5 % aller malignen Tumoren aus. Dabei sind sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz stark unterschiedlich. Dies gilt für verschiedene Kulturräume, sozialen Schichten und europäische Länder (Kaanders et al. 2006). In der Bundesrepublik Deutschland kam es im Jahr 2010 zu geschätzten 477.300 Krebsneuerkrankungen. Das Robert-Koch-Institut schlüsselt hier Tumoren im Kopf-Hals-Bereich und Larynx-Tumoren getrennt auf, 12.830 Neuerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich sowie 3690 Larynx-Tumoren. Das bedeutet einen relativen Anteil von 3,5% an den Krebsneuerkrankungen. Im selben Jahr kam es in Deutschland zu 218.258 Krebssterbefällen, worin 5020 Fälle mit einem Kopf-Hals-Tumor und 1449 Fälle mit einem Larynx-Tumor enthalten sind. Hier liegt der relative Anteil bei 3,0% an den Krebssterbefällen. Dabei ist das Verhältnis von Männern zu Frauen 4:1. Die Erkrankungs- und Sterberaten der Männer an Krebs von Mundhöhle und Rachen gehen seit der Jahrtausendwende zurück, während es bei den Frauen noch zu einem leichten Anstieg der Erkrankungs- und Sterberaten in Deutschland kommt. (Robert Koch-Institut (Hrsg.) Krebs in Deutschland 2009/2010). Die epidemiologischen Daten aus den fünf Tumorregistern in Thüringen für den Zeitraum 1996 - 2005 zeigen eine signifikante Zunahme der Inzidenz der malignen Erkrankungen im Kopf-Hals-Bereich sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Personen (Guntinas-Lichius et al. 2010). Das mittlere Erkrankungsalter für Kopf-Hals-Malignome liegt bei ca. 55 Jahren für Männer und 60 Jahren für Frauen.

2.4.2 Pathologie

Bei den malignen Veränderungen im HNO-Bereich handelt es sich in über 95 % der Fälle histologisch um Plattenepithelkarzinome, des Weiteren finden sich Adenokarzinome, adenoid-zystische Karzinome, Sarkome, und seltene histologische Typen. Die oben genannten und für die vorliegende Arbeit relevanten Risikofaktoren treten bei Karzinomen auf.

2.4.3 Stadieneinteilung

Die klinische Einteilung der Kopf-Hals-Tumoren in dieser Arbeit erfolgt nach dem TNM-Schema und der Stadieneinteilung der UICC (Union Internationale Contre le Cancer), siehe Tabellen 3 und 4 (Wittekind C, Meyer H. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. - 2010.) Unter Kopf-Hals-Region werden dabei folgende anatomische Gebiete verstanden: Lippe, Mundhöhle, Oro-, Naso-, Hypopharynx, Larynx: Supraglottis, Glottis, Subglottis, Kieferhöhle, Nasenhöhle, Siebbeinzellen, große Speicheldrüsen, Schilddrüse.

Tabelle 3 UICC-Stadien bei Kopf-Hals-Tumoren

UICC Stadien (2010)			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T1	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IV A	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IV B	T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
IV C	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 4 Einteilung TNM-Schema

T N M (2010)	
T- Status (Primärtumor)	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
Tis	Tis Carcinoma in situ
T0	T0 Kein Anhalt für Primärtumor
T1	
bis	Zunehmende Größe und/oder lokale Ausdehnung des Primärtumors
T4	
N- Status (Lymphknotenmetastasen)	
	(regionäre Lymphknotenmetastasen der Kopf-Hals-Tumoren außer Haut-, Nasopharynx- und Schilddrüsentumoren. diese haben eigene N-Klassifikationen).
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine Lymphknoten-Metastasen
N1	solitäre Metasase maximal 3 cm
N2	N2a solitäre Metastase über 3 cm, maximal 6 cm
	N2b mehrere Metastasen ipsilateral, keine über 6 cm
	N2c Metastasen bilateral, oder Metastase über 6 cm
N3	Metasase über 6 cm
M- Status (Fernmetastasen)	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

2.5 Herzerkrankung

2.5.1 Häufige Erkrankungen, Relevanz

Wie die unter 2.2 beschriebenen Risikofaktoren für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren zu eben diesen führen können, können die unter 2.3 aufgeführten Risikofaktoren das Auftreten einer Herzerkrankung bedingen. Wie jede Erkrankung kann auch eine Herzerkrankung klinisch stumm oder klinisch manifest auftreten. Als Komorbidität bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren kann eine nicht erkannte oder schlecht eingestellte koronare Herzerkrankung zu schweren Komplikationen während des Behandlungsverlaufs der Grundkrankheit führen. Hier sei beispielhaft ein Herzinfarkt genannt. Eine kardiale Dysfunktion (Herzinsuffizienz) jedweder Genese, un erkannt oder unzureichend behandelt, kann die Behandlungsmöglichkeiten einer Kopf-Hals-Tumor-Erkrankung, sei es eine Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie, verschieden schwer einschränken oder gar unmöglich machen.

2.5.2 Herzinsuffizienz

Das bedeutsamste Symptom einer Herzerkrankung ist die Herzinsuffizienz, unabhängig von der Genese der Erkrankung. Als klinisch manifeste Erkrankung ist die Herzinsuffizienz häufig. Die Zahl herzinsuffizienter Patienten wird in Europa auf mehr als 10 Millionen geschätzt und stellt damit eine der häufigsten internistischen Erkrankungen dar. (McMurray et al. 2000) Eine vergleichbar große Patientengruppe weist darüber hinaus eine systolische kardiale Dysfunktion ohne Herzinsuffizienzsymptome auf. Es liegt dann eine Herzinsuffizienz vor, ohne dass diese klinisch in Erscheinung tritt, d.h., es finden sich messbare Veränderungen im Sinne einer kardialen Dysfunktion ohne klinische Zeichen der Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Müdigkeit oder Flüssigkeitsretention.

Die Prävalenz und Inzidenz sind altersabhängig. Im Alter zwischen 45-55 Jahren leidet weniger als 1% der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz, zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr bereits 2 - 5 % und bei über 80-Jährigen fast 10 %. Männer sind mit einer Geschlechterrelation von etwa 1,5:1 häufiger als gleichaltrige Frauen betroffen. In höherem Lebensalter nimmt besonders bei Frauen der Anteil einer diastolischen Herzinsuffizienz zu und macht bei älteren Patienten mehr als 30%, bei Patientinnen mehr als 40 % aus (Hogg K et al. 2004). Bei der Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, den Körper ausreichend mit Blut zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen. Eine Herzinsuffizienz kann auf verschiedenen Ursachen basieren. Bei 80-90% der manifest herzinsuffizienten Patienten beruhen Symptome auf einer ventrikulären Funktionsstörung, wobei in etwa 60% der Fälle eine systolische Dysfunktion mit einer Auswurfraction des linken Ventrikels $\leq 40\%$ vorliegt. Bei Patienten mit klinischen Herzinsuffizienzzeichen, aber überwiegend erhaltener systolischer Pumpfunktion geht man von einer diastolischen Herzinsuffizienz aus, es ist die Füllung des Herzens mit Blut während der Diastole behindert.

Eine myokardiale Minderdurchblutung kann eine reversible Ursache für eine belastungsinduzierte Einschränkung der Herzfunktion sein. Die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz in westlichen Ländern ist die koronare Herzerkrankung (54-70%), die bei 35-52% dieser Patienten von einer arteriellen Hypertonie begleitet ist. (Cleland JG et al. 2003) Eine isolierte arterielle Hypertonie wird bei 9-20% als Herzinsuffizienzursache angenommen. Weitere Ursachen sind eine (vor allen äthyl-) toxische, post-myokarditische oder idiopathische Kardiomyopathie oder auf dem Boden einer Herzklappenerkrankung

(Hoppe UC et al. 2001). Der Grad der Herzinsuffizienz wird nach der New York Heart Association (NYHA) in vier Stadien eingeteilt.

Tabelle 5 Klinische Stadien der Herzinsuffizienz

Stadien der New York Heart Association (NYHA)	
NYHA I	Keine körperliche Einschränkung.
NYHA II	Leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Keine Beschwerden in Ruhe.
NYHA III	Höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe.
NYHA IV	Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe.

2.5.3 **Koronare Herzerkrankung**

Die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien ist die koronare Herzerkrankung. Auch sie kann klinisch stumm bestehen, obwohl bereits Störungen der endothelialen Funktion und Lipideinlagerungen in die Gefäßwand vorliegen (Guyton et al. 2002, Strydom et al. 1995), besonders in den Frühstadien der Erkrankung. Mit fortschreitendem Stadium der Erkrankung tritt mit zunehmender Einengung der Gefäße eine Unterversorgung des abhängigen Herzmuskelgewebes auf, die sich klinisch meist als stabile Angina pectoris („Brustenge“) äußert. Bei älteren Patienten oder Diabetikern kann die myokardiale Ischämie klinisch stumm bleiben („stumme Myokardischämie“) (Davies SW et al. 2001). Eine neu aufgetretene oder an Häufigkeit und/oder Intensität progrediente Symptomatik wird als instabile Angina pectoris bezeichnet. Darüber hinaus kann es zu einer krisenhaften koronaren Minderdurchblutung mit fakultativer Symptomatik und EKG-Veränderungen und obligater Erhöhung der Ischämie-Marker im Blutlabor (Troponin I od. T) als so genanntes akutes Koronarsyndrom (Braunwald, 1998) kommen. Hält die Koronarischämie an, z.B. bei einem kompletten Verschluss einer Herzkranzarterien, kommt es zum Herzinfarkt mit typischen EKG-Veränderungen (Hebungen der ST-Strecke). Herzrhythmusstörungen können Folge einer stattgehabten Myokardischämie sein (Volpi et al. 2001). Chronisch ischämische Myokardschädigungen können eine ischämisch bedingte Herzinsuffizienz durch Reduktion der Pumpfunktion bedingen. Der Grad der koronar bedingten Beschwerden wird nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) in 4 Stadien eingeteilt

Tabelle 6 Klinische Stadien der Angina pectoris

Stadien der Canadian Cardiovascular Society (CCS)	
CCS 0	keine Einschränkung der körperlichen Aktivität
CCS I	leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität
CCS II	deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität
CCS III	Angina pectoris schon bei leichter körperlicher Belastung oder bereits in Ruhe
CCS IV	Angina pectoris bei jeder körperlichen Belastung oder bereits in Ruhe

2.6 Therapie von Kopf-Hals-Tumoren

Die wesentlichen Grundprinzipien der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren sind Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie. Diese können monotherapeutisch oder, insbesondere bei fortgeschrittenem Tumorstadium, in Kombination eingesetzt werden. Die Entscheidung, welche Therapie im konkreten Fall vorzunehmen ist, erfolgt in Abhängigkeit von Tumorstadium und histologischer Diagnose; und von der Komorbidität (Bootz et al. 2008). Dazu ist anzumerken, dass seit der letzten Dekade weltweit ein Paradigmenwechsel bei der Wahl der therapeutischen Optionen stattfindet, dabei werden vermehrt multimodale Therapiepläne angewandt (Wong et al. 2010). Wie oben beschrieben, sind die Therapieprinzipien in kleinem oder größerem Maße von einer eventuell bestehenden kardialen Komorbidität beeinflusst. Bei der Strahlentherapie bestehen die geringsten Einschränkungen. Sie ist im Allgemeinen kardial wenig belastend und somit nahezu immer durchführbar. Lediglich eine schwere Herzinsuffizienz, die das Liegen aufgrund einer Dyspnoe während der Bestrahlung unmöglich macht, wäre limitierend. Die operative Therapie zeigt die Ausdehnung betreffend eine größere Bandbreite. Sie reicht von kleineren lokalen Exzisionen bis hin zu großflächigen Operationen mit nachfolgender Defektrekonstruktion. Dabei ist das kardiale Risiko als mittel einzuschätzen (Zwissler et al., 2011, Fleisher et al. 2007). Die kardialen Belastungen im Rahmen einer (Poly-) Chemotherapie spielen eine wichtige Rolle. Auch wenn die bei der Therapie von Kopf- Hals-Tumoren eingesetzten Substanzen selbst nicht wesentlich kardiotoxisch sind, so sind deren Auswirkungen auf den Gesamtorganismus beträchtlich, insbesondere wenn Chemotherapeutika in Kombination angewendet werden und verschiedene Organsysteme von deren Toxizität betroffen sind. (Bøje et al. 2014)

Besteht bei Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor parallel eine behandlungspflichtige kardiale Komorbidität, sollte diese präzise diagnostiziert und adäquat behandelt werden.

Dabei stehen verschiedene diagnostische Mittel zur Wahl. Nach körperlicher Untersuchung und einer subtilen Anamnese bezüglich kardialer Symptome ist im Zusammenspiel mit bekannten (z.B. Alter, arterielle Hypertonie) oder offensichtlichen Risikofaktoren (z.B. Geschlecht, Adipositas), häufig schon eine Verdachtsdiagnose zu stellen. So ist beispielsweise die Vortestwahrscheinlichkeit hinsichtlich einer relevanten koronaren Herzerkrankung bei einem Mann zwischen 60 und 69 Jahren mit typischer Angina pectoris-Symptomatik in Vergleich zu einem gleichaltrigen Patienten ohne Angina pectoris 3-fach erhöht (Gibbons et al. 1999). Finden sich periphere Ödeme an den Unterschenkeln und einer belastungsinduzierte Luftnot so ist eine Herzinsuffizienz sehr wahrscheinlich. Neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung gehört ein 12-Kanal-EKG, das Messen von Blutdruck, Körpergröße und –Gewicht zur Basisuntersuchung. Weiterführend kann eine Echokardiographie durchgeführt werden, die einen exakten Überblick über die Herzgröße, systolische und diastolische Funktion sowie die Herzklappen gibt. Erkrankungen des Perikards können hier ebenfalls beurteilt werden. Zur Erfassung einer eventuellen belastungsinduzierten Koronarischämie ist als leicht verfügbare und nicht-invasiver Test eine Ergometrie zu empfehlen. Dabei kann auch die körperliche Belastbarkeit objektiviert werden. Dabei darf allerdings keine dekompensierte Herzerkrankung (z.B. manifeste Herzinsuffizienz, instabile koronare Herzerkrankung) vorliegen, diese gilt als Kontraindikation. Zur Basisdiagnostik bei koronarer Herzerkrankung und Herzinsuffizienz sei auf die einschlägigen Leitlinien verwiesen. (Dietz et al. 2003, Hoppe UC et al. 2001)

Ergibt sich aus den Basisuntersuchungen der Verdacht auf eine kardiale Erkrankung, so kann dann gegebenenfalls eine weiterführende, z.B. invasive kardiologische Diagnostik angeschlossen werden. Diese gestattet eine Aussage über das Vorhandensein einer Koronarsklerose, über die Herzfunktion, den Zustand der Herzklappen, durch direkte Messung die Druckwerte in den vier Herzkammern und eine Berechnung des Herzminutenvolumens. Eine direkte Therapie einer stenosierenden koronaren Herzerkrankung z. B. mit Ballon-Angioplastie ist hier möglich. Ebenso die Festlegung einer Herzinsuffizienztherapie anhand der Untersuchungsergebnisse. Auch hier sei auf o.g. Leitlinien verwiesen. So eingeleitete Maßnahmen sind geeignet, eine unter Umständen bestehende Einschränkung

bezüglich der Tumorthherapie zu erkennen und diese anzupassen oder, durch Behandlung der kardialen Komorbidität, eben jene Einschränkung aufzuheben.

2.8 Auswirkung einer Komorbidität auf die Therapieentscheidung bei Kopf-Hals-Tumoren

Der Einfluss einer Komorbidität auf die Prognose einer Kopf-Hals-Tumorerkrankung ist gut dokumentiert. (Piccirillo JF, 2000, Datema FR, et al., 2009, Hall SF et al., 2000) Daten über die Auswirkungen einer bestehenden Komorbidität auf die Therapie von Kopf- Hals-Tumoren liegen nur wenige vor. Kardiale Begleiterkrankungen als besondere Form der Komorbidität wurden bislang nicht detailliert untersucht. Peters et al. haben die Beziehung zwischen Alter, Komorbidität und Komplikationen untersucht, jedoch retrospektiv und in Bezug auf einen operativen Eingriff (Peters T et al., 2013). Eine Aufschlüsselung der bestehenden Komorbidität fand dabei statt, jedoch keine detaillierte Auswertung, insbesondere nicht in Bezug auf eine kardiale Komorbidität. Hier, wie auch in anderen Studien, wurde eine Unterscheidung hinsichtlich des Alters der Patienten vorgenommen unter der Voraussetzung, dass ältere Patienten insgesamt eine höhere Komorbidität aufweisen. Boje et al. konnten keinen positiven Effekt einer begleitenden Chemotherapie für ältere Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren nachweisen und bringen dies mit der Komorbidität in Verbindung, ohne dass klar wird, ob es an Alter, Komorbidität Mitarbeit oder anderer Therapiedosierungen lag (Boje et al. 2014). Jedoch gibt es zahlreiche Studien, die die Auswirkung der Komorbidität auf eine Chemotherapie bei anderen malignen Erkrankungen untersucht haben (Tammemagi et al. 2004, Gross et al, 2007). Eine systematische Durchsicht der Daten erfolgte durch Lee et al (2010): Dabei konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit soliden malignen Tumoren mit einer Komorbidität der Einsatz einer Chemotherapie reduziert und das Outcome schlechter ist. Allerdings konnte hier kein Beweis für das schlechtere Outcome in der reduzierten Anwendung einer Chemotherapie gefunden werden (Lee et al., 2010). Alle o.g. Studien analysieren retrospektiv oder sind zumeist Meta-Analysen.

Insgesamt stellt sich die Behandlung von Patienten mit Komorbiditäten als Herausforderung dar. Diese sind in klinischen Studien bezüglich spezialisierter Therapie und Analyse unterrepräsentiert. Dies bedeutet, dass häufig Patienten auf Grund definierter Begleiterkrankungen von der Teilnahme an bestimmten Studien (insbesondere Phase III Studien) ausgeschlossen sind, jedoch Patienten mit anderen Begleiterkrankungen eingeschlossen werden, ohne, dass diese Begleiterkrankungen in der Auswertung speziell

berücksichtigt werden. (Posner MR et al., 2007, Vermorken et al., 2007) Besonders kardiale Erkrankungen als per se potentiell lebensbedrohliche und die Gesamtmortalität beeinflussende Erkrankungen sind hier zu nennen.

3 Ziele der Arbeit

Die Bestimmung des Einflusses der kardialen Komorbidität auf die Therapieentscheidung bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumorerkrankungen mit prospektiver Datenerhebung war das Hauptziel der vorliegenden Arbeit. Es wurde hierfür ein Patientenkollektiv untersucht, das den in der täglichen Routine in einer Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde vorgestellten Patienten entspricht. Zum Ausschluss eines Selektionsbias wurde eine Vergleichsgruppe aus den Patienten gebildet, die im Untersuchungszeitraum nicht eingeschlossen werden konnten.

Ähnlich zu anderen, breit in wissenschaftlichen Untersuchungen eingesetzten, die gesamte Komorbidität wiedergebenden Indices, die aber nicht die kardiale Komorbidität in Detail erfassen, wurde mittels Untersuchungen, die in der täglichen kardiologischen Routine eingesetzt werden, ein Status der kardialen Komorbidität für die Studiengruppe erhoben. Die so erhobenen Daten lagen den behandelnden Ärzten für die Therapieentscheidung im Rahmen der Tumorkonferenz vor. Es wurde a priori angenommen, dass eine relevante kardiale Komorbidität Einfluss auf die Therapieentscheidung nimmt. Ziel der Arbeit war es daher auch, die Therapie und eventuelle Therapieabänderungen aufgrund der Komorbidität zu dokumentieren.

Außerdem wurden mehrere international validierte Komorbiditäts-Indices erhoben. Der kardiale Status wurde mit den anderen Indices verglichen, mit dem Ziel eventuelle Gemeinsamkeiten oder Unterschiede herauszuarbeiten. Schließlich war es Ziel, den kardialen Status und die Komorbiditäts-Indices untereinander und mit den Patientencharakteristika zu korrelieren und den Einfluss der Komorbidität auf das Überleben der Patienten zu untersuchen.

4 Methodik

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Jena positiv bewertet (Nr. **3204-07/11**). Alle Studienteilnehmer wurde schriftlich über die Studie aufgeklärt (Aufklärungsbögen, siehe Anhang).

4.1 Patienten

In der vorliegenden Untersuchung wurden prospektiv Daten von insgesamt 49 Patienten erhoben. Einschlusskriterien waren ein primäres Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches (Nasopharynx, Mundhöhle, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx, CUP-Syndrom), das neu diagnostiziert wurde oder als Rezidiv nach symptomfreien Intervall von mindestens vier Monaten wieder auftrat und eine Vorstellung in der Klinik für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde des Helios Klinikum Erfurt, Nordhäuserstraße 74, 99089 Erfurt zur HNO-ärztlichen Therapie. Patienten, deren Vorstellung in oben genannter Klinik im Verlauf der Therapie eines Tumors im Kopf-Hals-Bereich erfolgte, wurden nicht eingeschlossen. Die Lokalisationen Lippe, Nase/Nasennebenhöhlen und Speicheldrüsen wurden ebenso wie Patienten mit anderen histologischen Typen (z.B. Adenokarzinom, Sarkom) ausgeschlossen, da diese Patienten nicht unter das typische Risikoprofil von Kopf-Hals-Tumoren fallen. Weitere Einschlusskriterien bestanden nicht, da es um die Erhebung von Daten „aus der alltäglichen Praxis“ ging. Der Einschlusszeitraum erstreckte sich vom November 2011 bis zum Februar 2014. Im Einschlusszeitraum stellten sich 260 Patienten mit neu oder als Rezidiv aufgetretenem Kopf-Hals-Tumor in der Klinik für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde des Helios Klinikum Erfurt vor. Davon wurden 50 Patienten in die Untersuchung aufgenommen. Bei einem Patienten wurde nach Einschluss eine Besiedelung mit einem multiresistentem Staphylokokkus aureus festgestellt, sodass bei diesem die kardiologischen Untersuchungen nicht erfolgten. Um einen Selektionsbias ausschließen zu können, wurde aus den nicht eingeschlossenen Patienten eine Vergleichsgruppe gebildet. Von den 260 Patienten im Untersuchungszeitraum wurden also insgesamt 210 Patienten nicht eingeschlossen. Von den nicht eingeschlossenen 210 Patienten wurden die in den Jahren 2012 und 2013 vorgestellten Patienten zur Bildung der Vergleichsgruppe herangezogen. Diese Anzahl betrug 178 Patienten. Davon wiederum wurden 5 Patienten mit einem anderen histologischen Befund als ein Plattenepithelkarzinom und 2 Patienten mit einem Tumor an nicht typischer Lokalisation

(z.B. Speicheldrüsen) ausgeschlossen. Dadurch konnte eine Studiengruppe (n=49) und eine Vergleichsgruppe (n=171) gebildet werden.

4.2 Datenerhebung Studiengruppe

Sinn war es, die erhobenen Daten aus der kardiologischen Untersuchung bis zur Festlegung der individuellen Therapie im Rahmen der Tumorkonferenz vorzuhalten und diese gegebenenfalls in die Therapieentscheidung einfließen zu lassen. Daher erfolgte die Erhebung der auszuwertenden Daten zum Zeitpunkt der Vorstellung des Patienten, das heißt, zum Zeitpunkt der klinischen oder histologischen Diagnosestellung, und unbedingt vor Einleitung einer Therapie.

4.2.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Erhoben wurden der Patientennamen, Geburtsdatum, Alter, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI). Die Art des Tumors und dessen Lokalisation, ob es sich um einen Erst- oder Rezidivtumor handelt, die Tumorausdehnung, die TNM-Klassifikation sowie das Stadium nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer; Klassifikation von 2010) wurden der HNO-ärztlichen und histologischen Untersuchung entnommen. In der Anamnese wurde das Verhalten bezüglich Nikotin- und Alkoholkonsum sowie die Sozialbindung erhoben. Dabei wurde der Alkoholkonsum in mehr oder weniger als 25 Gramm pro Tag (g/d) eingeteilt, um einen Kompromiss zwischen den uneinheitlichen Literaturangaben zur „moderaten“ Alkoholmenge pro Tag zu finden (Singer MV 2002). Als Raucher wurde eingeteilt, der einen Nikotinkonsum oder eine Aufgabe dessen innerhalb der letzten 3 Monate aufwies. Alle anderen wurden als Nichtraucher betrachtet.

4.2.2 Internistische Parameter und Laborwerte

Daneben wurde die Anamnese in Bezug auf eine tumorassoziierte Symptomatik, eine kardiale Symptomatik wie Angina pectoris oder Dyspnoe, eine pulmonale oder gastro-intestinale Symptomatik, eine neurologische Symptomatik oder eine Symptomatik bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit erhoben. Ebenso wurde nach einem Diabetes mellitus eventuell mit Folgeschäden, einer Erkrankung der Nieren, einer neurologischen Erkrankungen und nach weiteren Vorerkrankungen, gegebenenfalls deren Behandlung und eventuellen weiteren Beschwerden gefragt. Die so erhobenen Daten wurden tabellarisch dokumentiert.

Ebenfalls wurden die im Aufnahmelaor erfassten Blutwerte erhoben. Eine Übersicht über den Umfang der Laborwerte ist Tabelle 22 (alle Laborwerte siehe Anhang, Tabelle 23) zu entnehmen.

4.2.3 Kardiologische Untersuchungen

Es folgten die kardiologischen Untersuchungen. Diese sollten geeignet sein, rasch einen sicheren Überblick über die kardiale Situation der in die Studie aufgenommenen Patienten zu bekommen. Zusätzliche Belastungen, wie sehr aufwändige oder invasive Untersuchungen, sollten vermieden werden, beziehungsweise erst dadurch indiziert werden. Die Untersuchungen umfassten ein Elektrokardiogramm (EKG), eine Echokardiographie und eine Ergometrie. Die Untersuchungen wurden in der Institution an der der Autor beschäftigt ist, der 3. Medizinischen Klinik, Kardiologie und internistische Intensivmedizin des Helios Klinikum Erfurt, durchgeführt.

Die Elektrokardiographie bot sich hier idealerweise an. Das in Ruhe durchgeführte EKG ist das am weitesten verbreitete und sehr einfach handzuhabende Instrument zur Diagnostik kardio- vaskulärer Erkrankungen. Die Mitbeteiligung des Herz-Kreislaufsystems an primär extrakardialen Erkrankungen kann ebenfalls sehr gut mitbeurteilt werden. Insbesondere zur Diagnostik von Rhythmusstörungen hat es eine herausragende Bedeutung. (Sauer et al. 2005) Daneben bot sich die Echokardiographie an. Sie ist heute zum wichtigsten und häufigsten eingesetzten nichtinvasiven bildgebenden Untersuchungsverfahren geworden und trägt bei nahezu allen kardiologischen Krankheitsbildern entscheidend zu Diagnose und Management bei (Buck et al. 2009) und ist dadurch ideal zur Kontrolle oder Neudiagnose einer kardialen Erkrankung im Rahmen einer Studie geeignet.

Die Basis in der Ischämie-Diagnostik bei der KHK stellt das Belastungs-EKG dar. Bei der Durchführung der Ergometrie können zusätzliche Erkenntnisse zu Blutdruckverhalten, körperlicher Leistungsfähigkeit und möglicherweise auftretenden Herzrhythmusstörungen gewonnen werden. Die Voraussetzungen, Durchführungsmodalitäten und Beurteilungsmöglichkeiten sind durch mehrere Leitlinien festgelegt. (Sauer et al. 2005)

Da die genannten Untersuchungen das Fundament der kardiologischen Untersuchung darstellen, wurde auf eine korrekte, Qualitativ hochwertige Durchführung geachtet. Dabei wurden die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie besonders beachtet. (Sauer et al. 2005, Buck et al. 2009)

4.2.3.1 Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm (EKG-Schreiber der Fa. Amedtec, Modell ECGpro) erfolgte zur Erfassung der Herzfrequenz und des Herzrhythmus, einer eventuellen Überleitungsstörung im Sinne einer AV-Blockierung, von Infarktresiduen, Hypertrophiezeichen, ischämiebedingten Repolarisationsstörungen, Rechtsherzbelastungszeichen oder anderen pathognomonischen Veränderungen. Beispielhaft sind hier in Abbildung 2 ein unauffälliges Ruhe-EKG und in Abbildung 3 ein pathologisches EKG aufgeführt. Bei dem pathologischen EKG handelt es sich um einen Patienten der Studiengruppe mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion auf dem Boden eines dekompensierten Cor hypertonicum.

Abbildung 2 Unauffälliges Elektrokardiogramm

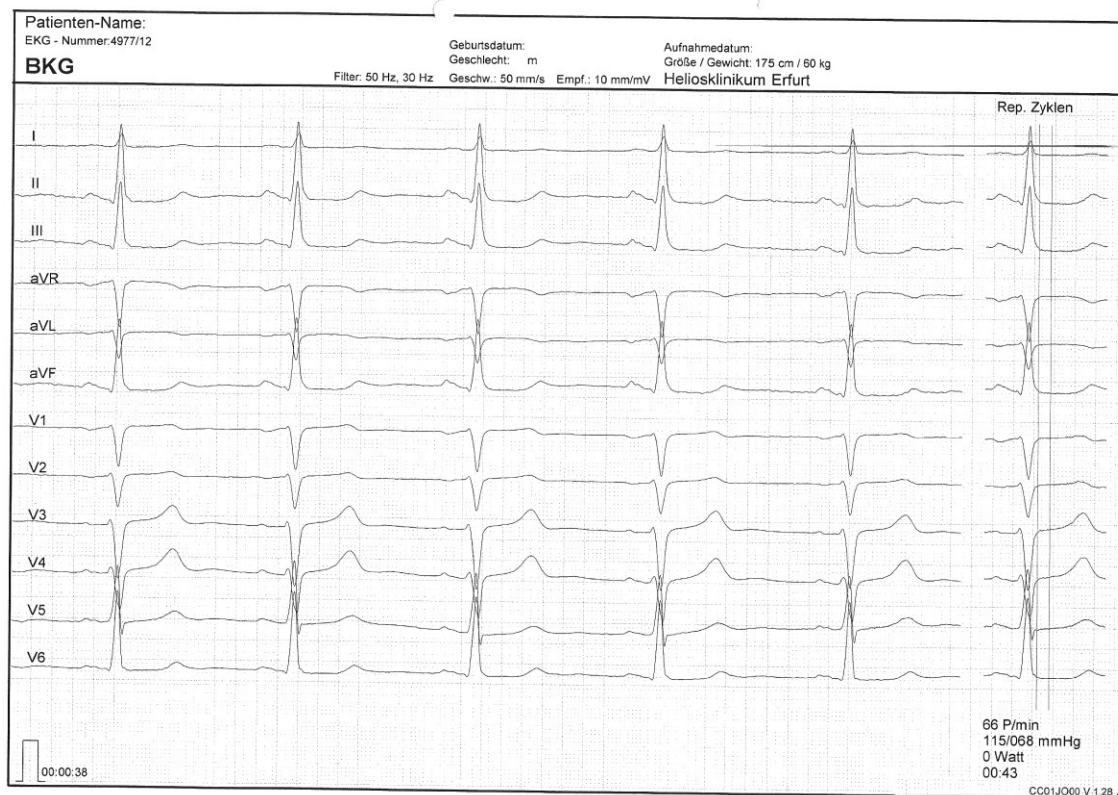
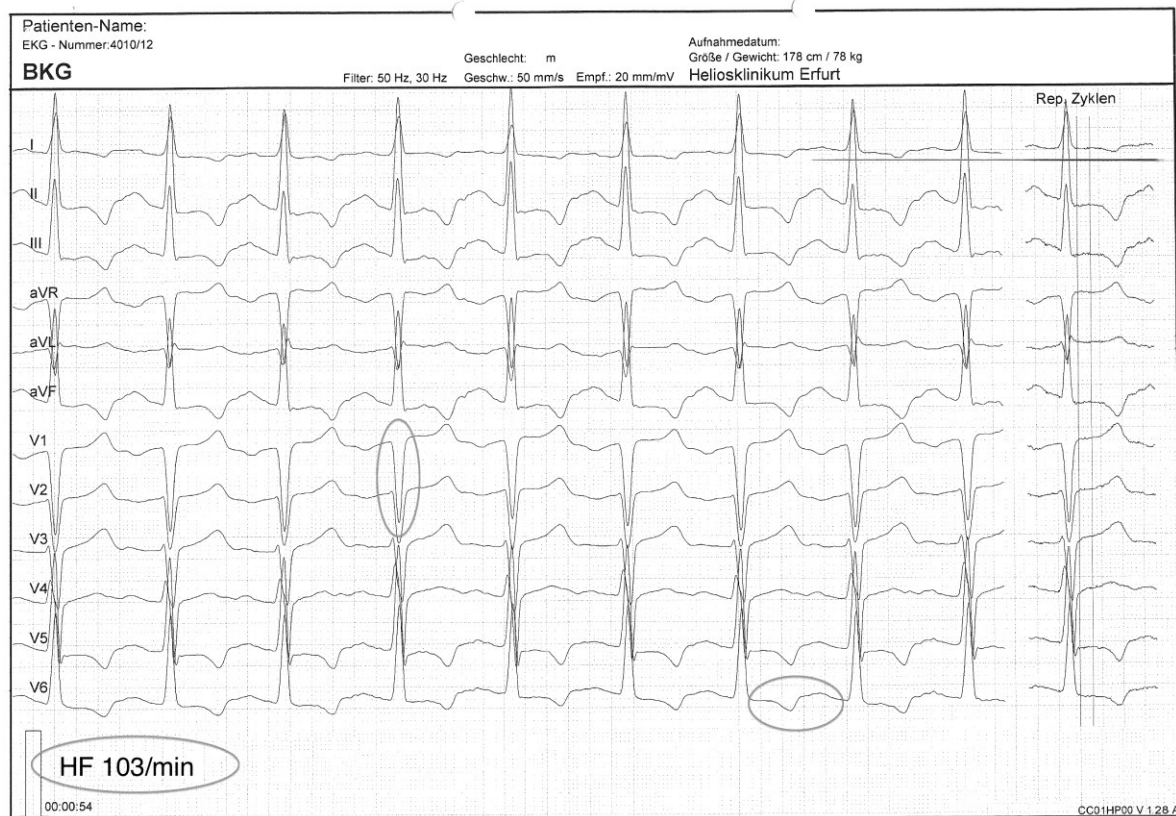


Abbildung 3

Pathologisches Elektrokardiogramm



(Beachte die Tachykardie von 103 Schlägen/Minute in Ruhe, die Hypervoltage und Repolarisationsstörungen)

4.2.3.2 Echokardiographie

Daran anschließend wurde eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Es wurden hierzu Ultraschallgeräte der Fa GE Medical, Modelle Vivid 7 und Vivid E9 verwendet. Abbildung 4 zeigt beispielhaft eine echokardiographische Untersuchung am GE Vivid E9. Dabei wurden die Diameter der Herzhöhlen erfasst, um eine Beurteilung des Herzgefüges zu erreichen. Diese liefern Hinweise auf die Herzfunktion und eventuelle Störungen, wie Kardiomyopathien oder Herzklappenerkrankungen. Mit erfasst wurden dabei die Wanddicken, die eine Hypertrophie der Herzhauptkammern anzeigen können, z.B. bei hypertensiver Herzerkrankung des linken Ventrikels oder bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit Rechtsherzbelastung des rechten Ventrikels. Ein wichtiger Parameter ist die Funktion der Herzhauptkammern, sowohl die systolische, als auch die diastolische.

Eine globale systolische Dysfunktion über alle Wandabschnitte des linken Ventrikels weist auf eine Kardiomyopathie hin, regionale oder globale regional betonte Dysfunktion auf das eventuelle Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit hin. Die systolische linksventrikuläre Funktion wird anhand der berechneten Auswurfraction oder Ejektionsfraction (EF) eingeteilt (Lang et al. 2005). Die Ejektionsfraction wird aus dem linksventrikulären Schlagvolumen geteilt durch das enddiastolische linksventrikuläre Volumen multipliziert mit 100 berechnet und gibt den Anteil des mit einem Herzschlag ausgeworfenen Blutes in Prozent an. Moderne Echokardiographie-Geräte bieten hier anwenderfreundliche Messprogramme an.

Abbildung 4 Echokardiographische Untersuchung



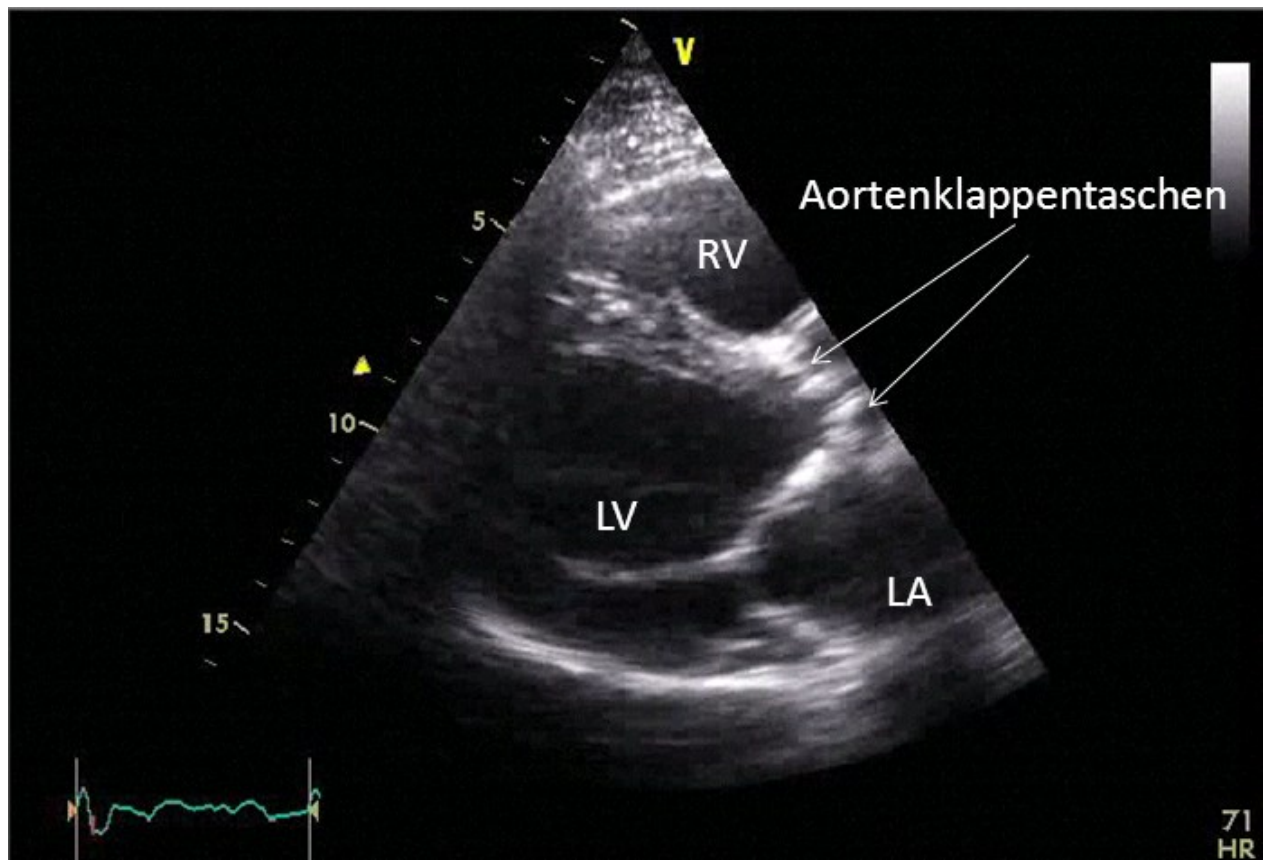
Tabelle 7 Einteilung linksventrikuläre Funktion

Ejektionsfraktion	Pumpfunktion
$\geq 55\%$	normal
45-54%	leichtgradig eingeschränkt
30-44%	mittelgradig eingeschränkt
$< 30\%$	hochgradig eingeschränkt

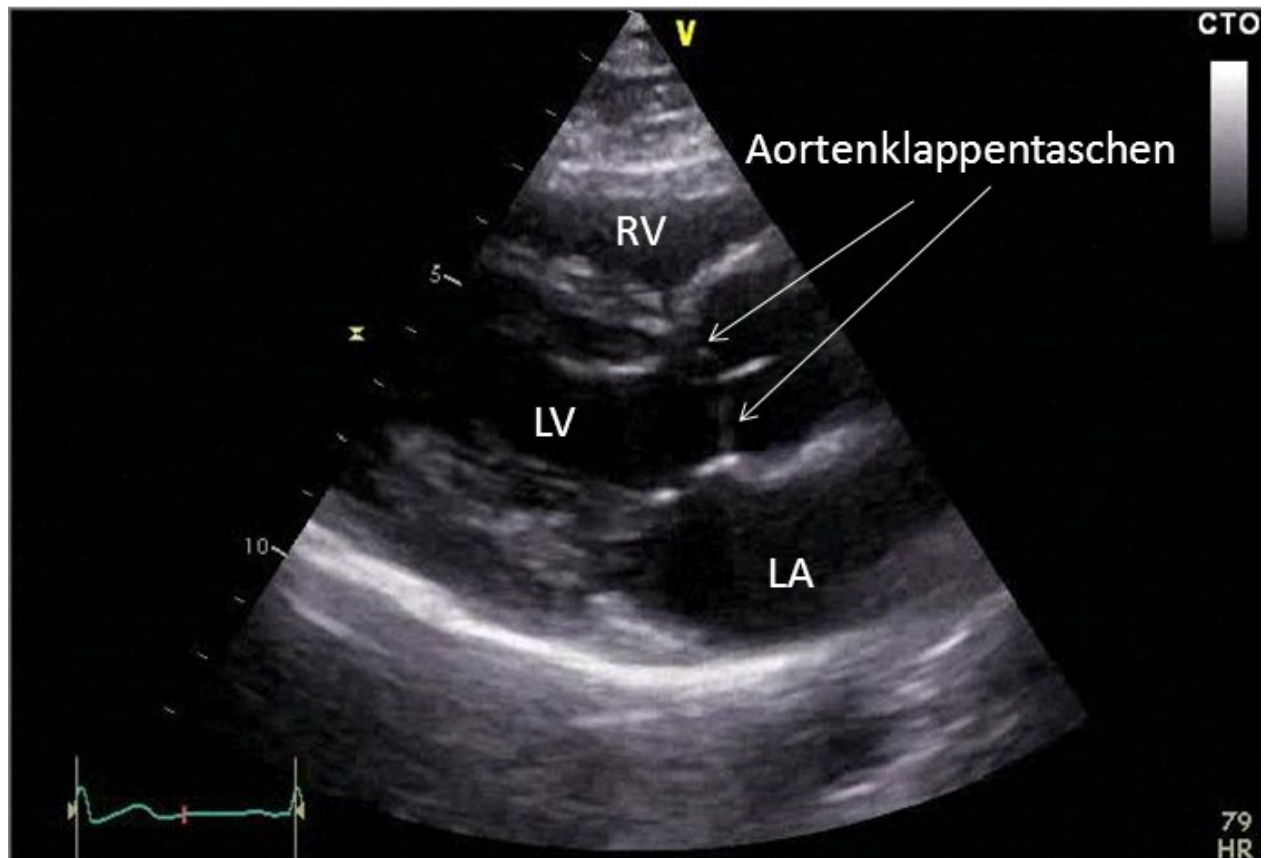
Die diastolische Dysfunktion ist am häufigsten bei einer hypertensiven Herzerkrankung als Folge einer arteriellen Hypertonie zu finden. Eine Herzinsuffizienz bei erhaltener systolischer, jedoch schwer gestörter diastolischer Herzfunktion ist möglich und nicht selten. Es wurden auch die Herzklappen bezüglich ihrer Funktion beurteilt, ob sich eine Stenose oder Insuffizienz darstellen ließ und welcher Mechanismus hinter der Veränderung steht. Daneben wurden weitere eventuelle Veränderungen wie das Vorhandensein eines Perikardergusses oder endokarditische Veränderungen dokumentiert. Abbildung 5 zeigt ein Ultraschallbild einer echokardiographischen Untersuchung. Dabei handelt es sich um eine Aortenklappenstenose eines Patienten der Studiengruppe. Zu beachten ist, dass es bei der Echokardiographie um ein dynamisches Untersuchungsverfahren handelt, d. h., ein wesentlicher Teil der Information stammt aus bewegten Bildern, die in sogenannten „Cine-loops“ aufgezeichnet werden. Zum besseren Verständnis ist in Abbildung 6 ein echokardiographischer Normalbefund einer Aortenklappe dargestellt.

Abbildung 5

Echokardiographie einer Aortenklappenstenose



Pfeile: verdickte Aortenklappe, LA= linker Vorhof, LV= linker Ventrikel, RV= rechter Ventrikel



Pfeile: normale Aortenklappe, LA= linker Vorhof, LV= linker Ventrikel, RV= rechter Ventrikel

4.2.3.3 Ergometrie

Konnten Kontraindikationen für die Durchführung einer Ergometrie ausgeschlossen werden, wurde diese im Anschluss an die Echokardiographie durchgeführt. Die Patienten wurden dabei in halb liegender Position auf dem Fahrradergometer (Fa. Schwarzer, Modell E 900B) beginnend bei 25-50 Watt belastet und bis zum Erreichen der Ausbelastungsfrequenz oder der subjektiven Ausbelastung belastet. Abbildung 7 zeigt beispielhaft eine Ergometrie auf o.g. Ergometer. Neben einer kontinuierlichen Aufzeichnung des Elektrokardiogramms erfolgte die regelmäßige Messung des Blutdrucks. Dabei diente die Ergometrie nicht nur dem Ausschluss oder Nachweis einer belastungsinduzierten Myokardischämie sondern auch der Objektivierung der angegebenen Belastbarkeit und Beschwerden.



4.2.3.4. Index aus kardiologischen Befunden

Da nicht zu erwarten war, dass sich ein homogenes Bild an kardiologischen Erkrankungen zeigt, wurde, um aus den so erhobenen Daten eine bessere Vergleichbarkeit mit der klinischen Symptomatik und den Patienten untereinander zu erreichen, ein Index zur Klassifikation des kardialen Status' mit 5 Gruppen entwickelt. (siehe Tabelle 8) Als erste und mit dem Index 0 bezeichnet findet sich die Gruppe von Patienten, die keine in den Untersuchungen (EKG, Echokardiographie, Ergometrie) messbaren pathologischen Veränderung auswiesen und klinisch ohne kardiale Symptomatik waren. Die nächste Gruppe, bezeichnet mit Index 1, wies geringe Veränderungen in den o.g. Untersuchungen auf. Beispielfhaft seien hier eine milde Linksherzhypertrophie oder geringgradige Herzklappenveränderungen genannt. Diese Gruppe bietet jedoch ebenfalls keine klinische Symptomatik. Unter Index 2 finden sich Patienten, die geringe bis moderate Veränderungen in den o.g. Untersuchungen aufweisen, wie z.B. eine deutliche Linksherzhypertrophie mit Störung der diastolischen Funktion, mittelgradige Herzklappenveränderungen oder eine beginnende Einschränkung der linksventrikulären Funktion. Trotz der Veränderungen bieten die Patienten eine leichte bis

moderate klinische Beschwerdesymptomatik. Index 3 und 4 bezeichnen Patienten, die schwere messbare Veränderungen aufweisen, wie z.B. eine schwer reduzierte linksventrikuläre Funktion, hochgradige Herzklappenveränderungen, eine schwere diastolische Herzinsuffizienz. Dabei bieten Patienten mit Index 3 nur eine leichte oder moderate Symptomatik, z.B. unter effektiver medikamentöse Therapie. Unter Index 4 finden sich Patienten mit schwerer Symptomatik im Sinne einer kardialen Dekompensation. Die Möglichkeit eines Vergleichs der subjektiv angegebenen mit der objektivierbaren kardialen Symptomatik wird so angestrebt.

Tabelle 8 Index Kardialer Status

Index Kardialer Status
0 keine Veränderungen, keine Klinik
1 Veränderungen, keine Klinik
2 Veränderungen, Klinik
3 schwere Veränderungen, leichte Klinik
4 schwere Veränderungen, schwere Klinik

4.2.4 Komorbidität

Es wurden verschiedene Komorbiditäts-Indices berechnet. Dies liegt darin begründet, dass diese etwa unterschiedliche Parameter messen (Karnofsky Index), auf verschiedene Definitionen von Komorbidität gründen (Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27), Charlson Comorbidity Index) oder sich auf ein Organsystem beziehen (Revised Cardiac Risk Index). Bei den Indices des ACE-27 Bogens und des Charlson Comorbidity Index werden offensichtlich nebeneinander bestehende und neben der Grundkrankheit bestehende Erkrankungen bewertet. Der Charlson Comorbidity Index gibt den Gesundheitszustand eines Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt wieder, der ACE-27 den Status der begleitenden Erkrankungen. Daher bezieht der Charlson Comorbidity Index das Tumorleiden mit ein und der ACE nicht, was auch keinen Sinn machen würde: alle Patienten würden mit Komorbiditäts-Schweregrad 3 „severe“ bewertet (siehe unten).

4.2.4.1 Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27)

Die Adult Comorbidity Evaluation-27 ist ein 27-Punkte Komorbiditäts-Index für Patienten mit einer Krebserkrankung. Mit ihr wurden die neben der Grundkrankheit bestehende Komorbidität und deren Schweregrad erhoben. (Paleri et al. 2002) Dabei werden unter Anwendung eines Erhebungsbogens, dort definierte Erkrankungen und deren Zustand ausgewertet und jeweils in einen von 3 Schweregraden eingeteilt.

Tabelle 9 Schweregrade ACE-27

ACE-27 Overall Comorbidity Score				
0	1	2	3	9
none	mild	moderate	severe	unknown

Die höchste einzelne Bewertung einer Erkrankung ergibt den Gesamtschweregrad. Bei Angabe von zwei oder mehr Schweregrade 2 ist der Schweregrad 3 festzustellen. (siehe ACE-27 Evaluierungsbogen im Anhang).

4.2.4.2 ECOG Index und Karnofsky Index

Mittels des Index der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Onken et al. 1982) und des Karnofsky Index (Karnofsky et al. 1949) (Tabellen 10 und 11) wurde die symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung der Patienten bewertet.

Tabelle 10 ECOG Index

Grade	ECOG Index
0	Fähig zu normaler Aktivität, keine oder geringe Zeichen der Krankheit
1	Eingeschränkte Belastbarkeit, nur noch leichte Tätigkeit möglich, deutliche Symptome
2	Selbstversorgung, einige Hilfeleistung nötig
3	Deutlich behindert, Qualifizierte Hilfe nötig / Hospitalisation
4	Schwerkrank bis moribund. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
5	Tod

Obwohl beide Indices dasselbe messen, erscheint der ECOG Index praktikabler bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Oftmals sind hier Symptome, die keine oder nur eine geringfügige Einschränkung im Alltagsleben bedeuten Ausdruck einer schweren Erkrankung. Die feinere Skalierung des Karnofsky Index ist hier eher verwirrend. Es wurden jedoch alle Erhebungen im Rahmen dieser Arbeit für beide Indices durchgeführt.

Tabelle 11 Karnofsky Index

	Karnofsky Index
100%	keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit
90%	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80%	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome
70%	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60%	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50%	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40%	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt
30%	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich
20%	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10%	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0%	Tod

4.2.4.3 Revised cardiac risk Index

Zusätzlich wurde der Risiko-Index einer perioperativen kardialen Komplikation durch den Revised cardiac risk Index bestimmt. Dieser von Goldman et al. entwickelte und von Lee et al überarbeitete Index gibt das Risiko für eine kardial bedingte perioperative Komplikation bei nicht herzchirurgischen Operationen an (Goldman et al. 1977, Lee et al 1999). Dabei ist das Risiko bei Vorhandensein keines Prädiktors 0,4%, bei 1 Prädiktor 0,9%, bei 2 Prädiktoren 6,6% und bei Vorhandensein von größer-gleich 3 Prädiktoren >11%.

Tabelle 12 Revised Cardiac Risk Index

Revised Cardiac Risk Index
1. bekannte Koronare Herzkrankheit
2. bekannte Herzinsuffizienz
3. bekannte zerebro-vaskuläre Erkrankung
4. bekannter, insulin-abhängiger Diabetes mellitus
5. Chronische Nierenerkrankung (Kreatinin > 2 mg/dl)
6. geplante suprainguinale vaskuläre, intraperitoneale oder thorakale Chirurgie
Risk for cardiac death, nonfatal myocardial infarction and nonfatal cardiac arrest: 0 predictors 0,4%, 1 predictor 0,9%, 2 predictors 6,6%, ≥3 predictors >11%

(Lee et al. 1999)

4.2.4.4 **Charlson Comorbidity Index**

Ebenso wurde der Charlson Comorbidity Index bestimmt (Liu et al. 2010). Dieser diente zur Einschätzung des Gesundheitszustandes zum Diagnosezeitpunkt. Dabei wurden alle Erkrankungen mit Punkten bewertet, das heißt, neben der eigentlichen Tumorerkrankung flossen auch bestimmte Nebendiagnosen ein. Daraus wurde die Gesamtpunktzahl berechnet. Eine Übersicht über den Charlson Comorbidity Index gibt Tabelle 13

4.2.4.5 **Weitere Risikofaktoren**

Für die Beurteilung der Komorbidität bzw. des Gesundheitszustandes in den Indices wird eine Vielzahl von Parametern erfasst. Kardiale Risikofaktoren, die nicht relevant zur Berechnung der Indices beitragen, werden nicht gewürdigt. So zum Beispiel eine gut bis mäßig eingestellte arterielle Hypertonie zum Erhebungszeitpunkt, eine familiäre Disposition oder eine Hypercholesterinämie.

Tabelle 13 Charlson Comorbidity Index

Erkrankung	Bewertung	Punkte
Herzinfarkt ¹	1	
Herzinsuffizienz ²	1	
Periphere arterielle Verschlusskrankheit ³	1	
Zerebrovaskuläre Erkrankungen ⁴	1	
Demenz ⁵	1	
Chronische Lungenerkrankung ⁶	1	
Kollagenose ⁷	1	
Ulkuskrankheit ⁸	1	
Leichte Lebererkrankung ⁹	1	
Diabetes mellitus ohne Endorganschäden ¹⁰	1	
Hemiplegie	2	
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung ¹¹	2	
Diabetes mellitus mit Endorganschäden ¹²	2	
Tumorerkrankung ¹³	2	
Leukämie ¹⁴	2	
Lymphom ¹⁵	2	
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung ¹⁶	3	
Metastasierter Tumor	6	
AIDS	6	
Summe		

¹ Patienten mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenem Herzinfarkt

² Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierter Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie

³ Patienten mit Claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellen Verschluss oder Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysma > 6 cm

⁴ Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegende Residuen

⁵ Patienten mit chronischem kognitiven Defizit

⁶ Patienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma)

⁷ Polymyalgia rheumatica, Lupus erythematoses, schwere Rheumatoide Arthritis, Polymyositis

⁸ Patienten, die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden

⁹ Leberzirrhose ohne portale Hypertonie

¹⁰ Patienten mit Diabetes mellitus und medikamentöser Therapie

¹¹ Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin > 3 mg/dl

¹² oder zurückliegender Krankenhausaufenthalt wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose

¹³ Sämtliche solide Tumoren ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten 5 Jahre

¹⁴ akute und chronische Leukosen

¹⁵ Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, Multiples Myelom

¹⁶ Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese

(DGHO)

4.2.5 Entscheidungsfindung in der interdisziplinären Tumorkonferenz

Die Patienten wurden im Weiteren in der interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt. Teilnehmende Fachdisziplinen waren die Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, die Klinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie, die Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, die Klinik für Hämatologie und internistische Onkologie und das Institut für Pathologie des Helios Klinikum Erfurt. Im Rahmen der Tumorkonferenz wurde in Kenntnis der Befunde und in Absprache mit den Patienten die Therapie festgelegt. Dabei lagen die kardiologischen Untersuchungsergebnisse und eine Beurteilung vor, um gegebenenfalls die Therapieentscheidung darauf abzustimmen. Die Art der Therapie wurde dokumentiert. Ein spezielles Follow-up oder bestimmte klinische Untersuchungen erfolgten im Rahmen dieser Untersuchung nicht. Es wurde nur das Überleben oder der Tod bis zur Beendigung der vorliegenden Untersuchung aufgezeichnet.

4.2.6 Therapie

Im Anschluss an die Tumorkonferenz wurden die Patienten der festgelegten Therapie zugeführt. Diese bestand entweder in einer primären Operation, einer Radiotherapie, einer Chemotherapie oder einer kombinierten Radio-Chemotherapie. Des Weiteren bestand die Möglichkeit, die Patienten nach primärer Operation einer adjuvanten Behandlung mittels Radio- oder Chemotherapie oder einer Kombination aus beiden.

4.3 Datenerhebung Vergleichsgruppe

Die Daten der Vergleichsgruppe wurden retrospektiv erhoben, und zwar genau die gleichen Parameter wie in der Studiengruppe. So standen die Daten zu Patientennamen, Geburtsdatum, Alter, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI), die Art des Tumors und dessen Lokalisation, Erst- oder Rezidivtumor, die Tumorausdehnung, die TNM-Klassifikation sowie das Stadium nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer, Klassifikation 2010) gleichermaßen zur Verfügung. Auch die Anamnese bezüglich Nikotin- und Alkoholkonsum und das Überleben konnte erhoben werden. Die eingeleitete Therapie konnte den Unterlagen der Tumorkonferenz entnommen werden. Auch diese Daten wurden tabellarisch dokumentiert, es wurden die gleichen Einteilungen vorgenommen.

4.4 Labor

Die im Aufnahmelabor erfassten Blutwerte wurden auch erhoben. Eine Übersicht über den gesamten Umfang der Laborwerte ist Tabelle 24 im Anhang zu entnehmen.

4.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS 15.0 und 18.0 für Windows. Für nominalskalierte Werte (z.B. Geschlecht) wurden Häufigkeiten und prozentuale Verteilungen berechnet, für metrische Werte (z.B. Größe) wurden deskriptive Parameter wie Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum ermittelt. Kategorische Variablen wurden bei zwei unabhängigen Subgruppen mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Kontinuierlich skalierte Variablen wurden bei zwei unabhängigen Subgruppen mit dem Mann-Whitney U-Test verglichen. Die Überlebensraten wurden nach Kaplan-Meier berechnet. Subgruppen wurden hierbei univariat mit dem logrank-Test verglichen. Das Signifikanzniveau wurde einheitlich auf 5% ($p < 0,05$) festgesetzt.

5 Ergebnisse

5.1 Vergleich der Studiengruppe mit der Vergleichsgruppe zum Ausschluss eines Selektionsbias

Zum Ausschluss eines Selektionsbias wurde neben der Studiengruppe eine Vergleichsgruppe aus den Patienten gebildet, die formal hätten eingeschlossen werden können, aber nicht an der Studie teilnahmen. (vergleiche 4.1.) Beide Gruppen wurden hinsichtlich der demographischen Parameter, Risikofaktoren (Alkohol- und Nikotinkonsum, BMI), Tumorparameter, Therapie, Nachbeobachtung und Überleben miteinander verglichen.

Durch die statistische Analyse o.g. Daten konnte ein Selektionsbias ausgeschlossen werden. Die Analyse der einzelnen Daten sind im Folgenden tabellarisch dargestellt.

Tabelle 14 Vergleich der Patienteneigenschaften zwischen Studiengruppe und den Patienten, die nicht eingeschlossen werden konnten.

Patienteneigenschaften	Studiengruppe	Vergleichsgruppe	p
	n	n	
Total	49	171	
Alter (Jahre)			0,655
Mittelwert	59,3	60,9	
Median	59	59	
Geschlecht			0,018
männlich	46 (93,7%)	135 (78,9%)	
weiblich	3 (6,3%)	36 (21,1%)	
BMI			0,151
Mittelwert	25,3	24,2	
Median	25,3	23,9	
Lokalisation			0,04
CUP	2	0	
Oropharynx	15	85	
Nasopharynx	1	3	
Hypopharynx	9	25	
Mundhöhle	7	18	
Larynx	15	40	
Alkoholstatus			0,176
>25 g/d	21	55	
<25 g/d	28	116	

(Fortsetzung Seite 40)

Fortsetzung Tabelle 14

Patienteneigenschaften		Studiengruppe	Vergleichsgruppe	P
		n	n	
Total		49	171	
Nikotinstatus				0,499
	Raucher	30	114	
	Nicht-R.	19	57	
Stadium (UICC)				0,904
	I	6	28	
	II	7	24	
	III	6	22	
	IV	30	97	
Stadium (UICC) (vereinfacht)				0,723
	früh (I-II)	13	52	
	fortgeschritten (III-IV)	36	119	
Therapie				0,517
	Primär OP	25	77	
	keine OP	24	94	
Therapie adjuvant				0,023
	ja	32	79	
	nein	17	92	
Überleben (Monate)				0,279
	Median	24	23	
	95% KI	(21,4-26,7)	(22,2-24,7)	
Legende:				
n= Anzahl		UICC= Union Internationale Contre le Cancer		
BMI= Body-Mass-Index		OP= Operation		
CUP= Cancer of unknown Primary		KI= Konfidenzintervall		
g/d= Gramm pro Tag				

Anzumerken ist, dass mehr Frauen in die Vergleichsgruppe aufgenommen wurden. Es fanden sich in der Vergleichsgruppe mehr Oropharynx-Tumoren, die Verteilung der Lokalisationen in beiden Gruppen ist jedoch gleich.

5.2 Ergebnisse der Studiengruppe

5.2.1 Demographische Parameter

Die demographischen Parameter, Risikofaktoren (Alkohol- und Nikotinkonsum, BMI),

Tumorparameter, Therapie, Nachbeobachtung und Überleben sind bereits im Rahmen des Vergleichs zum Ausschluss hinreichend dargestellt (s.o.). Im Weiteren werden die Ergebnisse der ausschließlich in der Studiengruppe erhobenen Daten dargestellt. Zusätzlich zu den Tumordaten aus dem Gruppenvergleich gibt Tabelle 15 eine Übersicht über die T- und N-Stadien und deren Verteilung.

Tabelle 15 Übersicht über T- und N-Stadien und deren Verteilung

Übersicht über T- und N-Stadien und deren Verteilung						
		N				Gesamt
		0	1	2	3	
T	0	0	0	0	2	2
	1	6	1	1	0	8
	2	7	2	4	0	13
	3	1	2	5	0	8
	4	2	0	16	0	18
Gesamt		16	5	26	2	49

Tabelle 16 gibt zusätzlich eine Übersicht über die Rauchgewohnheiten, den Alkoholkonsum und deren Kombination in der Studiengruppe. Aus diesen Daten wurde im Folgenden die Verteilung der Tumorlokalisationen auf Raucher/Nicht-Raucher sowie täglichem Alkoholkonsum größer und kleiner 25 Gramm berechnet und in den Tabellen 17 und 18 darstellt.

Tabelle 16 Übersicht Raucher und/oder Alkoholkonsum

Übersicht Raucher und/oder Alkoholkonsum				
Alkohol >25 g/d				
		nein	ja	Gesamt
Raucher	nein	14	5	19
	ja	14	16	30
Gesamt		28	21	49

Tabelle 17 Verteilung Raucher / Nicht-Raucher auf die Tumorlokalisationen

Verteilung Raucher / Nicht-Raucher auf die Tumorlokalisationen							
		CUP	Hypopharynx	Larynx	Mundhöhle	Nasopharynx	Oropharynx
Raucher	nein	0	1	6	5	0	7
	ja	2	8	9	2	1	8
Gesamt		2	9	15	7	1	15

Tabelle 18 Verteilung Alkoholkonsum \geq / $<$ 25 g/d auf die Tumorlokalisationen

Verteilung Alkoholkonsum \geq / $<$ 25 g/d auf die Tumorlokalisationen							
		CUP	Hypopharynx	Larynx	Mundhöhle	Nasopharynx	Oropharynx
>25 g/d Alkohol	nein	0	4	8	4	1	11
	ja	2	5	7	3	0	4
Gesamt		2	9	15	7	1	15

5.2.2 Ergebnisse der kardiologischen Untersuchungen

5.2.2.1 Ergebnisse der Elektrokardiographie (EKG)

Es wurde zu jedem Patienten der Untersuchung ein Ruhe-EKG geschrieben. Bei 3 Patienten fand sich ein implantierter Herzschrittmacher, in 2 EKG fand sich ein Schrittmacher geführter Herzrhythmus, beim dritten Patienten ein Eigenrhythmus ohne Schrittmacheraktionen. Bei einem Patienten fand sich Vorhofflimmern mit normofrequenter Überleitung. Daneben zeigten sich 4 Blockbilder, ein Rechts- und ein Linksschenkelblock, 2 bifaszikuläre

Blockbilder sowie ein AV-Block 1. Grades. Höhergradige Herzrhythmusstörungen, Infarktresiduen oder Ischämiezeichen fanden sich bei keinem Studienpatienten.

5.2.2.2 Ergebnisse der Echokardiographie

Es wurde bei jedem Patienten der Untersuchung eine Echokardiographie durchgeführt. Weit überwiegend fand sich bei den Patienten eine normale systolische linksventrikuläre Funktion. Nur 4 der 49 Patienten zeigten eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, einmal leichtgradig, zweimal mittelgradig und einmal hochgradig reduziert. (Einteilung siehe 4.2.3.2.) Ein Patient wies eine relevante Herzklappenveränderung, eine Aortenklappenstenose, auf. In 18 Echokardiographien fand sich eine geringe oder moderate linksventrikuläre Hypertrophie, d.h. größer 11 jedoch kleiner 15 mm Dicke des Septum interventriculare. In 2 Fällen fand sich eine schwere linksventrikuläre Hypertrophie mit einer Septumdicke größer 15 mm. In sieben Fällen wurde eine diastolische Funktionsstörung diagnostiziert. Eine Ektasie der Aorta ascendens wurde dokumentiert.

5.2.2.3 Ergometrische Untersuchung

Von den 49 an der Studie teilnehmenden Patienten wurde 42 ergometrisch untersucht. Bei sieben Patienten wurde auf die Belastung verzichtet, da sie eine Kontraindikation auswiesen (1 Aortenklappenstenose), eine relevante chronisch obstruktive Lungenerkrankung aufwiesen (1 Patient), die keine aussagekräftige Ergometrie zuließ, eine schwere Arthrose aufwiesen (1 Patient), aufgrund einer Adipositas die Belastung verweigerten (1 Patient) oder wegen einer bereits durchgeführten Tracheotomie aus Sorge vor Luftnot die Ergometrie nicht wünschten (3 Patienten). 18 Patienten konnten im Rahmen der Ergometrie herzfrequenzmäßig ausbelastet werden, bei 24 gelang dies nicht. 9 von den nicht ausbelasteten Patienten zeigten Veränderungen im EKG oder der Echokardiographie. Es ist hier von einer kardial bedingten Reduktion der Belastbarkeit auszugehen. Bei 13 Patienten fanden sich unauffällige EKG und Echokardiographien. Hier ist von einem Trainingsmangel oder tumorassoziierten Beschwerden auszugehen. Zwei Patienten, die nicht ausbelastet werden konnten, zeigten zum einen eine stabile Angina pectoris im Vorfeld, der andere eine deutlich mittelgradig reduzierte linksventrikuläre Funktion (EF 38%). (Einteilung und Berechnung der EF siehe 4.2.3.2.) Unter Belastung kam es bei keinem der Patienten zu ischämiebedingten EKG-Veränderungen.

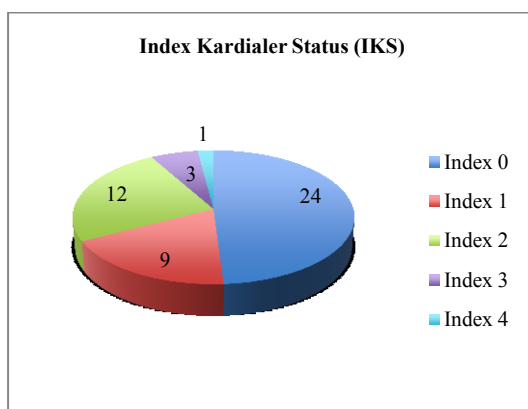
In eine Fall kam es zu supraventrikulären Extrasystolen und in einem weitere zu ventrikulären Extrasystolen, beides keine Indikatoren für eine myokardiale Minderdurchblutung. Bei einem Patienten fand sich ein Linksschenkelblock und war so einer Ischämiediagnostik im EKG nicht zugänglich, 2 Patienten zeigten eine starre Herzfrequenz, 1 Patient bei krankem Sinusknotensyndrom, der andere unter Schrittmacherrhythmus ohne Frequenzadaption. 3 Patienten zeigten unter Belastung einen überschießenden Blutdruckanstieg.

5.2.3 Indices

5.2.3.1 Index Kardialer Status (IKS)

Entsprechend des unter 4.2.3.4. beschriebenen Index Kardialer Status wurden die Patienten hier eingruppiert. Dabei wurden die gemessenen Pathologika zum einen, die objektive Belastbarkeit und die subjektive klinische Symptomatik zum anderen gewertet. Patienten ohne messbare Veränderungen und fehlender kardialer Symptomatik erhielten den Index 0. Bei beispielweise einer geringen linksventrikulären Hypertrophie ohne Symptomatik und erreichter Ausbelastung erhielten sie den Index 1. Mit einer linksventrikulären Hypertrophie und/oder einer nicht-erreichten Ausbelastung ergab sich der Index 2, bei schweren Veränderungen wie ein relevanter Herzklappenfehler mit relativ geringer Symptomatik der Index 3 und bei deutlichen Veränderung wie eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion und klinischer Dyspnoe entsprechend dem Stadium NYHA III der Index 4. Dem entsprechend fand sich bei 24 Patienten ein Index 0, bei 9 Patienten ein Index von 1 bei 12 Patienten ein Index von 2 und bei 3 bzw. 1 Patienten ein Index von 3 bzw. 4.

Abbildung 8 Patienten verteilt nach Index kardialer Status



5.2.3.2 ECOG und Karnofsky Index

Mittels des ECOG- und des Karnofsky Index wurde die symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung der Patienten bewertet. Die Verteilung nach Anzahl der Patienten ist in den Abbildungen 9 und 10 dargestellt. Der überwiegende Teil der Patienten nimmt ohne oder ohne relevante Einschränkung am Alltag teil. Der kleinere Teil beklagt Einschränkungen bezüglich körperlich anstrengender Tätigkeiten, kann jedoch leichte Arbeit, wie Bürotätigkeiten weiter ausführen. Beschwerden im Sinne eines höheren ECOG Index wurden zum Diagnosezeitpunkt von keinem Patienten angegeben.

Abbildung 9 Verteilung ECOG Index nach Anzahl

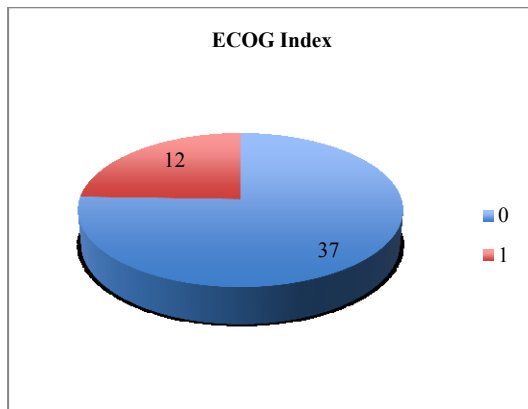
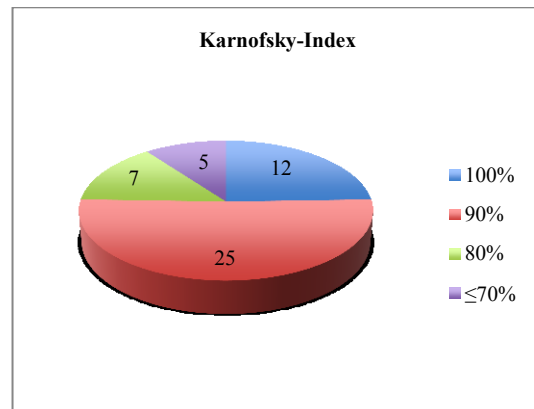


Abbildung 10 Verteilung Karnofsky Index nach Anzahl



5.2.3.3 ACE-27

Mit Hilfe des ACE-27-Scores wurde die Komorbidität neben der aktuellen Tumorerkrankung festgestellt. Hier fanden sich die meisten Patienten (23) mit einem moderaten Schweregrad an Begleiterkrankungen, gleich verteilt waren die Patienten mit einem geringen (9) oder schweren (9) Schweregrad. Im selben Bereich lagen die Patienten ohne Komorbidität (8). Die Verteilung nach Anzahl der Patienten ist in Abbildung 11 dargestellt.

5.2.3.4 Charlson Comorbidity Index (CCI)

Der Charlson Comorbidity Index gibt den Gesundheitszustand zum Diagnosezeitpunkt an. Da hier die aktuelle Tumorerkrankung mit einbezogen wird, gab es keine Patienten mit einem

Index von 0 oder 1, das ein bestehendes Tumorleiden bereit mit 2 eingeht. Die Verteilung nach Anzahl der Patienten ist in Abbildung 12 dargestellt. Insgesamt fand sich mit einem maximalen Wert von 6 (1 Patient) und einem Mittelwert von 3,1 eine moderate Erkrankungsschwere.

Abbildung 11 Verteilung ACE-27 nach Anzahl

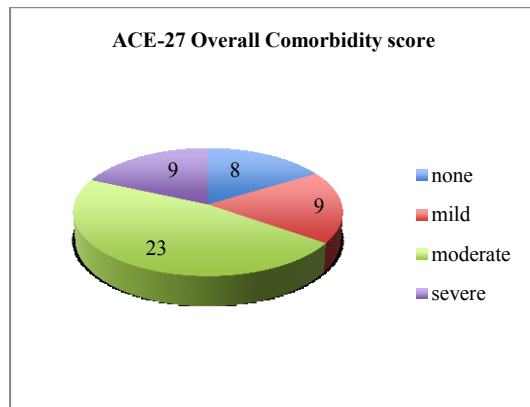


Abbildung 12 Verteilung CCI nach Anzahl

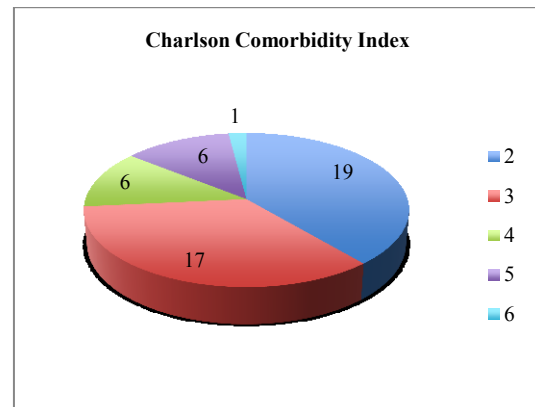
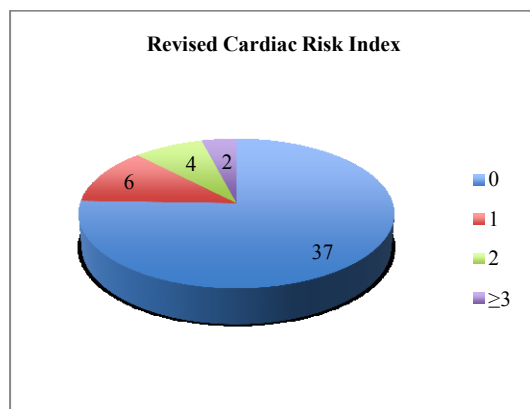


Abbildung 13 Verteilung RCRI nach Anzahl



5.2.3.5 Revised Cardiac Risk Index

Zur Bestimmung des Risikos einer peri-operativen kardialen Komplikation wurde der Revised Cardiac Risk Index (RCRI) bestimmt. Die Verteilung nach Anzahl der Patienten ist in Abbildung 13 dargestellt. Der weit überwiegende Teil der Patienten in der Studiengruppe zeigten keine der definierten Prädiktoren (37) (siehe 4.2.4.3.), 6 Patienten zeigten einen Prädiktor, 4 Patienten zwei und zwei Patienten 3. Das durchschnittliche Risiko für eine peri-operative kardiale Komplikation ist damit in der Studiengruppe als gering anzusehen.

5.4 Korrelation zwischen den verschiedenen Komorbiditäts-Indices und zu den Patientencharakteristika

Zur Beurteilung der Ergebnisse aus der Erhebung der verschiedenen Indices wurden diese zum einen untereinander verglichen und zum anderen mit relevanten Patientencharakteristika korreliert.

Tabelle 19 gibt die Korrelationen wieder. Eine starke Korrelation fand sich zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) und Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Index. Eine mittlere Korrelation konnte für der Index des Kardialen Status (IKS) und das Alter sowie das Tumorstadium (nach UICC). Etwas schwächer korrelierten IKS und Raucher oder erhöhte Alkoholaufnahme, IKS und BMI, BMI und ACE-27, Alter und CCI. Auffällig ist die negative, wenn auch schwache Korrelation von Tu-Stadium und Revised Cardiac Risk Index (RCRI).

Tabelle 19 Korrelation von Basisdaten und Indices

		Alter	BMI	Stadium	Geschlecht w=2; m=1	Raucher	Trinker
IKS	r	0,4	0,3	-0,4	0,0	-0,3	-0,3
	p	0,004	0,020	0,006	0,921	0,053	0,039
ACE-27	r	-0,2	0,3	-0,2	-0,2	-0,090	0,512
	p	0,200	0,055	0,093	0,216	0,051	0,000
CCI	r	0,3	0,2	-0,2	-0,2	-0,124	-0,037
	p	0,055	0,090	0,179	0,199	0,395	0,799
ECOG	r	0,2	-0,9	-0,1	0,3	0,161	0,082
	p	0,254	0,546	0,615	0,083	0,269	0,574
RCRI	r	0,3	0,1	-0,3	-0,1	-0,065	-0,183
	p	0,059	0,380	0,018	0,376	0,659	0,209
Karnofsky	r	-0,2	0,2	0,1	-0,3	-0,139	-0,040
	p	0,136	0,236	0,377	0,073	0,341	0,785
Legende: Abkürzungen siehe Text 5.3							

Tabelle 20 gibt die Korrelationen zwischen den einzelnen Indices wieder. Dabei fanden sich insgesamt keine sehr starken Korrelationen. Die beste Korrelation fand sich zwischen Karnofsky Index und Index der ECOG, da diese sich linear entsprechen. Eine mittlere

Korrelation fand sich zwischen den ACE-27- und Charlson Comorbidity Index (CCI) sowie Revised Cardiac Risk Index (RCRI) und CCI.

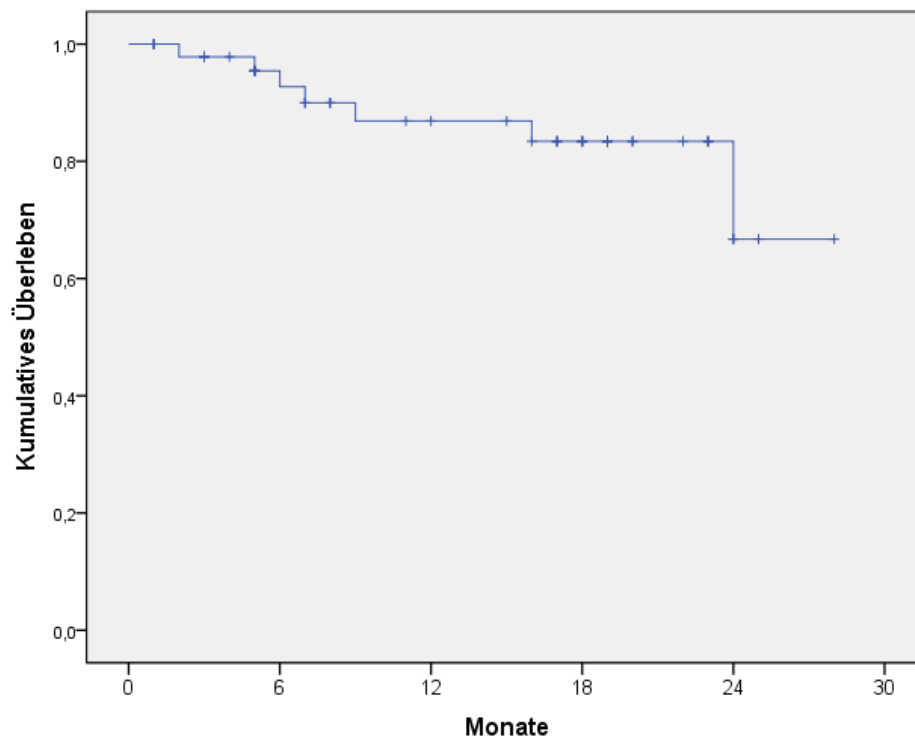
Tabelle 20 Korrelation zwischen den erhobenen Indices

		ACE-27	CCI	ECOG	RCRI	IKS	Karnofsky
ACE-27	r		0,4	0,1	0,2	0,1	-0,1
	p		0,005	0,515	0,119	0,683	0,353
CCI	r	0,4		0,1	0,4	0,2	-0,2
	p	0,005		0,503	0,009	0,178	0,236
ECOG	r	0,1	0,1		0,0	0,0	-0,8
	p	0,515	0,503		0,967	0,825	0,000
RCRI	r	0,2	0,4	0,0		0,3	-0,1
	p	0,119	0,009	0,967		0,030	0,332
IKS	r	0,1	0,2	0,0	0,3		-0,7
	p	0,683	0,178	0,825	0,030		0,629
Karnofsky	r	-0,1	-0,2	-0,8	-0,1	-0,7	
	p	0,353	0,236	0,000	0,332	0,629	

5.4.1 Rezidive und Überleben

Der mediane Nachuntersuchungszeitraum (Follow-up) der Studienpatienten betrug 16 Monate (Mittelwert: 13 ± 8). 8 Patienten erlitten ein Tumorrezidiv (lokal oder Metastase), bei 5 Patienten fand sich eine Tumorpersistenz über den Untersuchungszeitraum, 4 Patienten befanden sich in der initialen Behandlung. Sieben Patienten starben während der Studiendauer, ein Patient erlitt einen Zweittumor der Lunge bei unauffälligem HNO-Befund und 24 Patienten waren über die Studiendauer in der Remission. Der mediane Nachuntersuchungszeitraum der lebenden Patienten betrug 17 Monate (Mittelwert: 14 ± 8). Die 1-Jahres-Überlebensrate und die 2-Jahres-Überlebensrate betrugen 86,9 % und 66,7 % (Abbildung 14).

Abbildung 14 Kaplan-Meier Kurve des Überlebens der Patienten. Die Kreuze entsprechen zensierten Patienten



Anschließend wurde eine Dichotomie der Patientenbasisdaten und der Indices anhand jeweils festgelegter Parameter und eine Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Untergruppen durchgeführt. Basisdaten, Indices und Teilungsparameter sind in Tabelle 21 dargestellt.

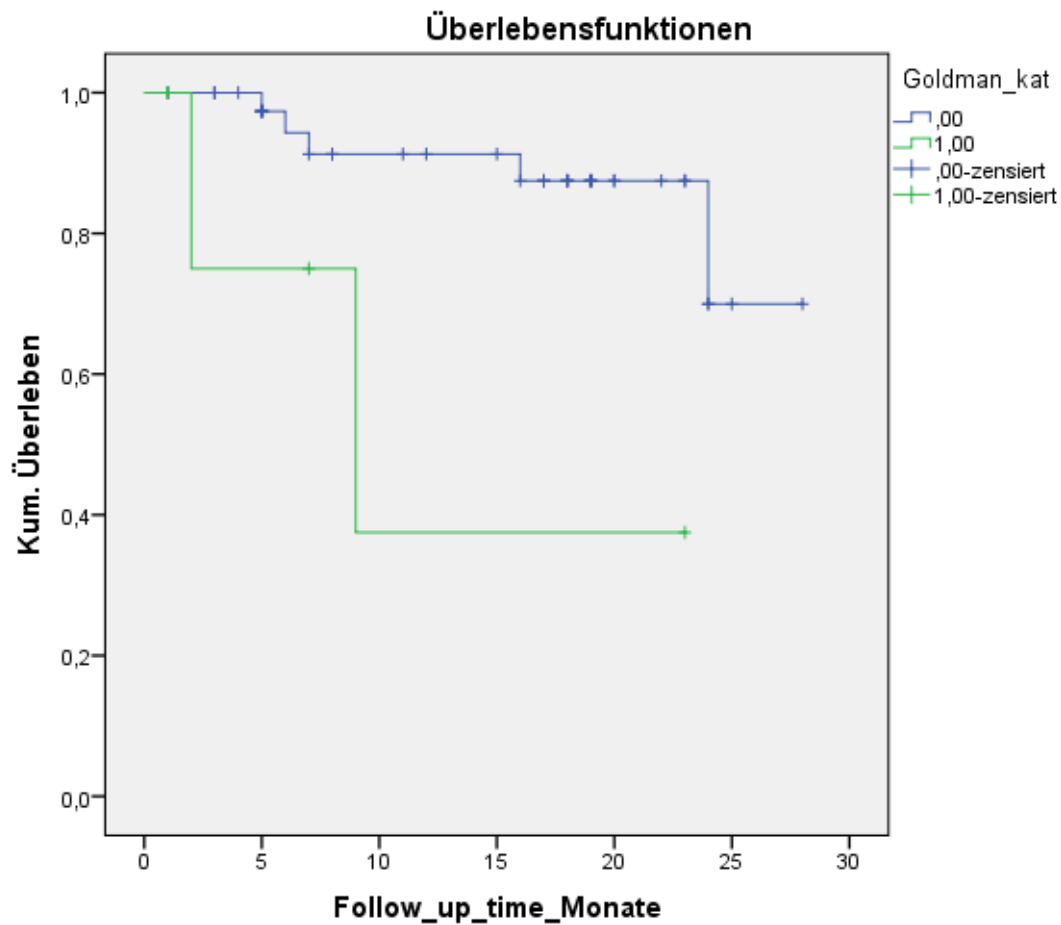
Eine Signifikanz zeigte hier nur der Vergleich des anhand der Prädiktorenanzahl dichotomisierten Revised Cardiac Risk Index (RCRI). Der durch die Prädiktoren angegebene Index gibt ein steigendes Niveau für eine kardiale Komplikation wieder. (siehe 4.2.4.3.) Hier wurde nach einem Risiko unter 1% und größer 1% eingeteilt. Bei einem Risiko $>1\%$ sinkt das Überleben signifikant im Vergleich zu einem Risiko $<1\%$ ($p=0,015$).

Tabelle 21

Überlebensverteilungen nach dichotomisierten Daten

	geteilt nach	n	1-Jahres- Überlebensrate in %	2-Jahres- Überlebensrate in %	Mittelwert Monate	KI 95%	log Rank p
alle		49	86,9	66,7	24,0	21,4-26,7	
alle	Männer Frauen	46 3	85,5 nicht berechenbar	66,4 nicht berechenbar			0,671
Alter	Median 59,6	24 25	87,5 85,5	43,8 79,8	21,8 24,0	18,3-25,3 20,5-27,6	0,924
BMI	Median 25,3	24 25	94,4 79,4	43,3 79,4	24,1 21,1	20,6-27,6 17,6-24,5	0,741
Stadium (UICC)	früh (I-II) fortgeschritten (III-IV)	13 36	91,7 92,9	91,7 79,3	22,2 23,3	18,7-25,6 20,1-26,5	0,419
OP	keine primär	24 25	94,1 86,0	76,7 86,0	21,0 24,7	17,4-24,6 21,3-28,1	0,398
Raucher	nein ja	19 30	76,8 95,0	76,8 44,1	22,8 22,5	18,5-27,3 20,1-25,0	0,534
Alkohol	<25 g/d >25 g/d	28 21	82,7 93,3	77,2 62,2	23,5 23,5	19,9-27,0 21,2-25,8	0,399
IKS	0-1 2-4	33 16	85,9 87,5	68,7 78,8	24,3 19,1	21,2-27,6 16,1-22,2	0,525
ACE-27	<Median 2 > Median 2	17 32	92,2 84,3	81,3 84,3	25,0 21,8	21,1-28,8 19,1-24,5	0,911
Karnofsky	90-100% 0-80%	37 12	92,9 82,5	63,4 82,5	24,3 20,4	21,5-27,1 15,9-24,9	0,632
ECOG	0 ≥1	37 12	92,9 82,5	63,4 82,5	24,3 20,4	21,5-27,1 15,9-24,9	0,632
RCRI	0-1 Prädiktoren ≥2 Prädiktoren	43 6	91,3 37,5	70,0 37,5	24,9 12,5	22,5-27,4 3,1-21,9	0,015
CCI	< Median 3 > Median 3	17 32	92,3 88,6	92,3 52,2	26,3 20,6	23,1-29,5 17,8-23,6	0,209
Legende:							
n= Anzahl		RCRI= Revised Cardiac Risk Index					
BMI= Body-Mass-Index		UICC= Union Internationale Contre le Cancer					
IKS= Index Kardialer Status		OP= Operation		CCI= Charlson Comorbidity Index			
g/d= Gramm pro Tag		KI= Konfidenzintervall		ACE-27= Adult Comorbidity Evaluation 27			

Abbildung 15 Kaplan-Meier Kurve des Überlebens der Patienten nach Dichotomisierung des RCRI



5.5 Weitere internistische Risikofaktoren

Neben den für die Indices erhobenen Daten wurden weitere Risikofaktoren bestimmt. So wurde bei 25 der 49 Patienten eine arterielle Hypertonie dokumentiert, die in Ruhe in allen Fällen ausreichend eingestellt war. 15 Patienten zeigten eine geringe bis mittelschwere Anämie. Geringe Blutbildveränderungen wie bei Alkoholabusus, leichte Veränderungen der Leberwerte und des Kreatinin wurden des Öfteren beobachtet, ohne, dass sie für sich einen Krankheitswert erreicht hätten. (siehe Tabelle 23 Laborwerte) Es fand sich lediglich eine schwere Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate von 27 ml/min.

Tabelle 22

Laborwerte

Laborwert	Normbereich	Einheit	Anzahl Werte	Mittelwert	Standardabweichung	< Norm*	> Norm*
Hämatologie			n			n	n
Hämoglobin	8.60-12.0	mmol/l	49	8,97	1,13	15	0
Hämatokrit	0.40-0.50	l/l	49	0,43	0,05	10	4
Erythrozyten	4.60-6.20	Tpt/l	49	4,63	0,50	23	0
Leukozyten	3.80-9.80	Gpt/l	49	8,71	2,70	0	14
Thrombozyten	150-400	Gpt/l	49	237,00	88,57	10	3
MCHC	18.5-21.0	mmol/l	49	20,91	0,76	1	28
MCV	85.0-95.0	fl	49	92,65	5,41	3	18
MCH	1.50-1.90	fmol	49	6,02	28,29	0	33
Gerinnung							
Thromboplastinzeit	70-135	%	49	96,61	15,06	3	0
INR-Wert	0.87 - 1.30		49	1,05	0,14	0	3
PTT a	26-40	s	49	32,77	3,78	1	3
Klinische Chemie							
ALAT (GPT)	< 0.57	μmol/s x l	44	0,37	0,19		8
ASAT (GOT)	< 0.49	μmol/s x l	12	0,60	0,41		4
AP, gesamt-NEU	0.67-2.15	μmol/s x l	8	1,62	0,67	0	2
GGT-NEU	0.13-1.02	μmol/s x l	11	2,06	2,00	0	6
LDH-NEU	2.25-3.75	μmol/s x l	5	3,29	0,74	0	1
Lipase	< 1.00	μmol/s x l	5	0,54	0,14		0
Bilirubin, gesamt	< 21.0	μmol/l	7	10,71	8,84		1
Bilirubin, direkt	< 7.0	μmol/l	5	4,60	5,20		1
Kreatinin	< 102	μmol/l	48	78,02	26,05		4
GFR nach MDRD	> 60	ml/min/1.7	47	69,04	19,11	3	
Harnstoff	3.60-8.90	mmol/l	10	5,67	6,18	6	9
Natrium	136-152	mmol/l	49	139,45	3,68	6	0
Kalium	3.60-5.40	mmol/l	47	4,65	0,38	0	2
Calcium	2.25-2.65	mmol/l	44	2,41	0,12	2	2
C-reaktives Protein	0-6.00	mg/l	33	11,05	19,61		11
Protein gesamt	65-85	g/l	23	73,53	5,23	2	0
Hormone							
TSH	0.25-4.00	mE/l	43	1,30	0,98	3	2
freies Thyroxin	10-28	pmol/l	6	16,15	2,87	0	0
freies Trijodthyronin	3,0-7,8	pmol/l	4	4,64	0,65	0	0

*Anm.: bei Werten, für die nur eine Unter- bzw. Obergrenze gilt ist nur die relevante Änderung angegeben

5.6 Aus den kardiologischen Untersuchungen abgeleitete Diagnostik

Die aus den kardiologischen Untersuchungen abgeleitete weitere Diagnostik hielt sich in engen Grenzen. Der o.g. Patient mit einer stabilen Angina-pectoris-Symptomatik wurde einer Koronarangiographie zugeführt, in der eine Koronarte-1-Gefäßerkrankung diagnostiziert wurde. Hieraus ergab sich keine Einschränkung hinsichtlich der Behandlung des Pharynx-Karzinoms, eine medikamentöse Therapie und eine Koronar-Intervention im Intervall wurden empfohlen. Der Patient mit der hochgradigen Aortenklappenstenose wurde ebenso invasiv untersucht. Hier bestätigte sich der echokardiographische Befund, eine operative Korrektur des Aortenklappenitiums im Intervall wurde empfohlen, eine Einschränkung bezüglich der geplanten Operation bei Zungengrund-Karzinom ergab sich ebenfalls nicht.

5.7 Entscheidungsfindung in der interdisziplinären Tumorkonferenz

Die Patienten wurden mit den Ergebnissen der kardiologischen Untersuchungen (5.2. ff) in der interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt (siehe 4.2.5.). Es war geplant, die im Rahmen der Tumorkonferenz empfohlene Therapie ohne und in Kenntnis der kardiologischen festzulegen. Anschließend sollten das Ergebnis und die Unterschiede dokumentiert werden. Es kam jedoch in keinem Fall zu einer Änderung der ursprünglich geplanten Therapie. Alle Patienten wurden so der in üblicher Weise indizierten und so praktizierten Therapie zugeführt. Unterschiede waren nicht zu dokumentieren. Bei den invasiv-kardiologisch untersuchten Patienten konnte eine Klärung des kardialen Status erreicht werden. Damit konnten die Patienten entsprechend vorbereitet und behandelt werden, um die adäquate Therapie bezüglich des Kopf-Hals-Tumors einzuleiten. Wie in 5.1. dargestellt, gab es hinsichtlich der festgelegten Therapie keine statistischen Unterschiede zwischen der Studien- und Vergleichsgruppe. Die Entscheidung, bei Patienten in der Studiengruppe im Vergleich häufiger eine adjuvante Therapie durchzuführen war von den kardiologischen Untersuchungen ebenfalls unbeeinflusst.

Bis auf eine Ausnahme in der Vergleichsgruppe, wurden alle Therapieempfehlungen umgesetzt. Bei der genannten Ausnahme handelte es sich um einen hochbetagten Patienten, der schriftlich eine Therapie ablehnte.

Somit kann festgehalten werden, dass in der vorliegenden Untersuchung die kardiologische Diagnostik keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung hatte, wohl aber auf die klinische Vorbereitung der Patienten zur jeweiligen Therapie.

6 Diskussion

Es gibt eine Reihe von Untersuchungen, wenn auch wenige prospektive, zum Einfluss der Komorbidität auf Krankheitsverlauf und Überleben bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen, so auch bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Nicht sicher geklärt ist, ob dies in den Begleiterkrankungen selbst oder im Einfluss der Begleiterkrankungen auf die Therapie der onkologischen Erkrankung begründet ist. Letzteres würde bedeuten, dass eine entsprechende Komorbidität zu einer Einschränkung der für eine bestimmte Krankheit empfohlenen Therapie führt und damit für das schlechtere Behandlungsergebnis verantwortlich ist. In der Meta-Analyse von Lee et al. 2010 wurde beschrieben, dass Patienten mit soliden Tumoren und relevanter Komorbidität häufiger keine Standardchemotherapie aufgrund der Komorbidität erhielten. Die Autoren vermuten, dass dies eine kausale Rolle für die schlechteren Behandlungsergebnisse bei dieser Patientensubpopulation spielt. Ferner bemängeln Lee et al., dass zu wenige vergleichende Therapiestudien bei onkologischen Patienten mit relevanter Komorbidität vorgenommen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, in wie weit eine kardiale Komorbidität in einem unselektierten Patientengut mit Kopf-Hals-Tumoren vorhanden ist und ob diese Komorbidität einen Einfluss auf die Therapieentscheidung hat. Dabei wurde festgestellt, dass es bei keinem der in dieser Arbeit untersuchten Patienten zu einer Änderung bei der Therapieentscheidung kam. Allerdings bedeutet dies nicht, dass die Untersuchung der kardialen Komorbidität keinen Einfluss auf die Behandlung der Patienten hatte.

6.1 Methodenkritik

6.1.1 Patienten

Die Studiengruppe ist mit 49 Patienten klein. Um statistisch belastbarere Daten zu bekommen wäre eine größere Patientenzahl wünschenswert. Eine Signifikanz beim Einfluss der Risikofaktoren auf die Erkrankungen hätte besser beurteilt werden können, zum Beispiel auch eine Korrelation zwischen Alter und Index Kardialer Status. Die Patienten wurden unselektioniert in die Studie aufgenommen, um Daten aus der alltäglichen Praxis zu erhalten und diese mit Daten von selektionierten Patienten aus der Literatur zu vergleichen. Dabei ergaben sich für die einzelnen Untergruppen zum Teil sehr geringe Patientenanzahlen. Eine

weitere Limitation ist, dass es in der Literatur keine prospektiven Untersuchungen zur kardialen Komorbidität gibt. Ebenso wenig gibt es Studien, die ihr Hauptaugenmerk auf die kardiale Komorbidität richten und einen Zusammenhang zu Einschränkungen der Therapie herstellen. Ein Vergleich mit anderen Ergebnissen ist daher nicht möglich.

6.1.1.1 Patientencharakteristika

Die Gruppe der in die Studie eingeschlossenen Patienten unterschied sich im Vergleich mit der zum Ausschluss eines Selektionsbias untersuchten Vergleichsgruppe hinsichtlich der Geschlechterverteilung und der Häufigkeit von Oropharynx-Tumoren. Bei den Tumorlokalisationen fand sich jedoch eine gleiche Verteilung innerhalb der Gruppen, ein Einfluss auf die Ergebnisse ist nicht zu erwarten. In Bezug auf die Geschlechterverteilung kann festgestellt werden, dass trotz des geringeren Anteils an Frauen in der Studiengruppe hier nicht mit einem Einfluss auf die Therapie im Sinne einer Einschränkung gerechnet werden muss. Bei kardialen Erkrankungen sind Männer deutlich mehr repräsentiert, sodass ein im Vergleich erhöhter Männeranteil sich eher in einer erhöhten Krankheitshäufigkeit oder –schwere mit entsprechenden Konsequenzen niederschlagen müsste. Hinsichtlich der Patientencharakteristika entsprechen sich die Patientengruppen untereinander. Darüber hinaus entsprechen sie denen aus Studien, die sich mit Kopf-Hals-Tumoren und Komorbidität beschäftigen, insbesondere die Angaben zu Alkohol- und Nikotinkonsum. (Koch et al. 2014, Osthus et al. 2012, Datema et al. 2010).

6.1.2 Kardiologische Untersuchungen

Die kardiologischen Untersuchungen wurden in einem kardiologischen Zentrum der Maximalversorgung von erfahrenen Untersuchern nach modernen Richtlinien durchgeführt und weisen daher eine hohe Zuverlässigkeit auf. Eine wesentliche Eigenschaft der vorliegenden Arbeit liegt in der detaillierten Beschreibung der kardialen Komorbidität. Weit überwiegend werden in der Literatur Komorbiditäts-Indices oder deren Scores zitiert, diese aber nur selten nach ihrem Inhalt, d.h. den zugrunde liegenden einzelnen Krankheiten aufgeschlüsselt. Ebenso wenig wird ein Einfluss auf die Therapieentscheidung analysiert. Die in dieser Studie angewendeten kardiologischen Untersuchungsmethoden sind im Zusammenspiel mit einer subtilen Anamnese geeignet, zuverlässig kardiale Erkrankungen zu

detektieren. Sie werden so und zu diesem Zweck in der täglichen Praxis in der Institution, in der die Untersuchungen für diese Studie durchgeführt wurden angewandt. Im Sinne eines Screenings könnten noch eine Herzinsuffizienz anzeigende Laborparameter wie das B-Type Natriuretic-Peptide (Dickstein et al. 2008) untersucht werden. Allerdings würde ein positiver Befund hier eben jene kardiologische Diagnostik indizieren bzw. ein negativer Befund andere Herzerkrankungen nicht ausschließen. Weitere bildgebende Verfahren (z.B. Magnetresonanztomographie) oder eine invasive Diagnostik (Herzkatheter-Untersuchung) werden erst durch die genannte Diagnostik indiziert.

6.1.3 Index Kardialer Status

Für diese Studie wurde in Anlehnung an die bestehenden Komorbiditäts-Indices ein Index Kardialer Status (IKS) definiert und für jeden Patienten der Studiengruppe ausgewertet. Dieser hat sich in der vorliegenden Studie zur Beurteilung der kardialen Komorbidität bewährt, insbesondere um Patienten zu detektieren, die kardiale Veränderungen zeigen und einer kardiologischen Therapie bedürfen. Diese Patientengruppe machte immerhin ein Drittel der untersuchten Patienten aus. Dabei sind die angewendeten Untersuchungen in großer Anzahl verfügbar, einfach und günstig durchzuführen und leicht zu tolerieren. Allein die Ergometrie wurde von wenigen Patienten verweigert.

Die Erhebung eines kardialen Index ist insofern interessant, da man durch diesen in der Lage ist, einen genaueren Status der kardialen wie auch anderen Komorbidität zu erhalten. Angaben, die nur auf Selbstauskunft basieren sind ungenau, besonders bei Patienten mit einer schweren Komorbidität. So zeigte sich in einer Studie, dass fast ein Drittel der Patienten mit einer Herzerkrankung und 30% mit einem Malignom in der Vorgeschichte dies nicht berichteten. Ein Substanzenabusus kann sicherlich durch eine Wirkung auf die Erinnerung diesen Sachverhalt verstärken.

6.1.4 Erhobene Indices

6.1.4.1 ECOG und Karnofsky Index

Die Karnofsky Status Scale, häufig Karnofsky Index genannt, gibt den allgemeinen Zustand eines Patienten wieder, ohne auf einzelne Entitäten der Komorbidität einzugehen. Er

ermöglich eine Aussage, wie gut oder wie schlecht es einem Patienten geht, aber nicht über die genaue Ursache. Seine Aussagekraft ist daher limitiert.

6.1.4.2 Adult Comorbidity Evaluation (ACE)-27

Die ACE-27, wie der Name suggeriert, hat 27 verschiedene Elemente, die zur Graduierung der Komorbidität geprüft werden müssen. Dieser Index wurde vom Kaplan–Feinstein Index (KFI) (Kaplan et al. 1974) abgeleitet, der zur Beurteilung der Komorbidität bei Diabetes mellitus entworfen wurde und von Piccirillo um Malignom betreffende Parameter erweitert und validiert wurde (Piccirillo et al. 2000). Es besteht weltweit eine breite Erfahrung mit der ACE-27 und diese wurde extensiv für Kopf-Hals-Tumor-Patienten für Vorhersagen über Komplikationen, Überleben, funktionelles Outcome und Lebensqualität validiert, insbesondere bei älteren Patienten. Dabei berücksichtigt die Evaluation nicht nur das Vorhandensein einer Komorbidität, sondern bewertet diese nach 3 Schweregraden (Kaplan et al. 1974). Neben der zumeist retrospektiven Anwendung ist die teilweise schwierige Schweregradeinteilung problematisch, wenn z.B. technische Untersuchungen notwendig sind.

6.1.4.3 Charlson Comorbidity Index (CCI)

Der CCI benutzt im Original 22 Elemente, ist einfacher zu erheben und ist auch bei Kopf-Hals-Tumor-Patienten validiert. Der CCI klassifiziert allerdings das jeweilige Element der Komorbidität nicht nach Schweregrad was seine prädiktive Aussagekraft mindert. In der vorliegenden, modifizierten Form sind weniger Elemente eingeschlossen, diese aber nach ihrer Bedeutung unterschiedlich gewichtet (Piccirillo et al. 2002).

6.1.4.4 Revised Cardiac Risk Index (RCRI)

Der von Goldman et al. entwickelte und von Lee et al überarbeitete „einfache Index“ gibt das Risiko für eine kardial bedingte peri-operative Komplikation bei nicht-herzchirurgischen Operationen an (Goldman et al. 1977, Lee et al 1999) und ist ebenfalls weit verbreitet und akzeptiert. So ist er Bestandteil der AHA/ACC-Empfehlungen bei nicht-herzchirurgischen Eingriffen (Fleisher et al. 2007). Er stützt sich auf kardio-cerebro-vaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Nierenerkrankung und schwere der anstehenden Operation und erlaubt also keine Aussage zur Gesamt-Komorbidität oder Rückschlüsse auf deren Schweregrad.

6.1.4.5 Kritische Betrachtung der Indices

In der klinischen Routine wird zur Beschreibung des Zustandes des Patienten zumeist der Karnofsky Index angegeben, wobei dieser nicht zur Beschreibung der Komorbidität geeignet ist.

Die Verwendung der die Komorbidität beschreibenden Indices in der Literatur erscheint nicht einheitlich. Überwiegend wird der CCI aus allen den Patienten betreffenden Erkrankungen gebildet, also inklusive der aktuellen Tumorerkrankung. Dies bedingt üblicherweise 2 Gipfel in der Häufigkeitsverteilung des CCI nach Punkten: die Komorbidität mit Tumorerkrankung ohne Metastasen und die Komorbidität mit Tumorerkrankung mit Metastasen. Die ACE-27 betrachtet nur die Komorbidität ohne Tumorerkrankung und gibt daher ein klareres Bild über die Komorbidität. Jedoch ergeben beide einen Index, der keine Rückschlüsse über Notwendigkeit oder Art einer Begleittherapie zulässt. Sie dienen eher zur Beschreibung einer Patientengruppe. Welcher von beiden eingesetzt werden soll, wird im Wesentlichen vom Studiendesign abhängen, eine Kombination von beiden erschien hier nicht sinnvoll.

6.1.5 Weitere Limitationen

Eine Einschränkung besteht in der fehlenden Betrachtung weiterer Organsysteme, die ebenfalls durch einen Alkohol- oder Nikotinmissbrauch geschädigt werden. Einen ähnlichen Mechanismus unterstellt, der für das gleichzeitige Auftreten von kardialen Erkrankungen bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren verantwortlich sein soll, müssten bei diesen Patienten auch vermehrt Lungen-, Leber-, Ösophagus- und Magenerkrankungen aufweisen.

Ebenso ist die Aussagekraft der Arbeit zum Gesamtüberleben eingeschränkt. Dies liegt in dem kurzen Follow-up begründet. Eine längere Nachbeobachtung wäre hier wünschenswert.

6.2 Ergebnisdiskussion

6.2.1 Index Kardialer Status

Ob man den IKS für die alltägliche Praxis außerhalb von Studien empfehlen kann, ist nicht eindeutig zu beantworten. Einerseits ist eine Festlegung bezüglich der kardialen Komorbidität wünschenswert, andererseits ist eine breite Dokumentation unauffälliger Befunde hinfällig.

Nach Erheben einer auffälligen kardialen Anamnese könnte die Erhebung des Status allerdings schnell die kardiale Situation beurteilbar machen, wie hier geschehen. Bei Beschwerden und auffälligen Untersuchungsergebnissen wurde eine individuelle Therapie der kardialen Erkrankung empfohlen. Diese war geeignet, den Patienten einer uneingeschränkten Therapie zuzuführen. Ein wichtiger Unterschied zu anderen Komorbiditätsstudien: der Einfluss eines im Rahmen der Studie erhobenen Index innerhalb dieser. Aufgrund des prospektiven Studiendesigns konnten die Ergebnisse des Index Kardialer Status in die Behandlung der Patienten einfließen, direkt in die kardiologische Therapie und damit indirekt in die Therapie der Kopf-Hals-Tumoren durch Vermeidung von Therapieeinschränkungen. Dies wird beispielsweise anhand der Empfehlungen für den Patienten mit Zungengrund-Karzinom und relevanter Aortenklappenstenose deutlich, der unter adäquater Begleittherapie kurativ behandelt wurde. Der IKS kann nicht mit Angaben aus der Literatur verglichen werden.

6.2.2 Gründe für den fehlenden Einfluss auf die Therapieentscheidung

Gründe für den fehlenden Einfluss der Untersuchung der kardialen Komorbidität auf die Therapieentscheidung könnten in der Methodik der Studie begründet sein. Hier kommen die Patientenauswahl, ein vergleichsweise weniger durch Komorbiditäten belastetes Patientengut, eine zu oberflächliche kardiologische Untersuchung oder ein zu moderates Behandlungskonzept für die Tumorerkrankten in Frage.

6.2.2.1 Einfluss durch Patientenselektion

Ein Einfluss im Sinne eines Selektionsbias hin zu Patienten mit einer geringeren Erkrankungsschwere als Grund für fehlenden Einfluss auf die Therapieentscheidung konnte durch die Bildung einer Vergleichsgruppe ausgeschlossen werden.

6.2.2.2 Erkrankungsschwere

Die im Rahmen der Studie erhobenen Komorbiditäts-Indices sind international validiert und werden breit in wissenschaftlichen Untersuchungen eingesetzt. Sie ermöglichen einen Vergleich mit Angaben in der Literatur. So finden sich genügend Studien für den Charlson Comorbidity Index (CCI) oder die Adult Comorbidity Evaluation (ACE-27). Dabei findet

sich, wie für die Patientencharakteristika, eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Studiengruppe. Sowohl die Anzahl als auch die Verteilung der Schweregrade sind vergleichbar. (Liu et al. 2010, Datema et al. 2010) Eine geringere Belastung der Patienten durch Komorbiditäten fand sich nicht. Auch die kardiale Komorbidität herausgenommen ist mit den Angaben in der Literatur vergleichbar. Dort findet sich ein sehr hoher Anteil an Patienten mit einer arteriellen Hypertonie. Relevant kardial erkrankte machen ebenso wie in dieser Studie ein Drittel der Patienten aus.

6.2.2.3 Qualität der kardialen Diagnostik

Ein fehlender Einfluss auf die Therapieentscheidung seitens der kardialen Diagnostik ist durch den gewährten, hohen Untersuchungsstandard ausgeschlossen. Die kardiale Komorbidität wurde sicher beurteilt, unvorhergesehene kardiale Ereignissen als Ausdruck nicht detektierter kardialer Erkrankungen ereigneten sich in der Studiengruppe nicht.

6.2.2.4 Therapie

Ein fehlender Einfluss auf die Therapieentscheidung aufgrund einer weniger belastenden Therapie der Tumorerkrankten und dadurch eine geringere Relevanz der Komorbidität war ebenfalls ausgeschlossen. Die Therapie wurde genauso nach internationalem Standard in Anlehnung an die aktuelle Lehr- und Studienliteratur geplant und durchgeführt (Manual Kopf-Hals-Malignome, Mast, G Hrsg., Auflage 2009). Bei Betrachtung beider Gruppen (Studien- und Vergleichsgruppe) zeigte sich zudem, dass in der Studiengruppe vermehrt eine adjuvante Chemotherapie eingesetzt wurde. Dies könnte Folge des besseren Verständnisses der Komorbidität in der Studiengruppe sein, in dem Sinne, dass diesen Patienten eine komplexere Therapie zugetraut wird.

6.2.3 Kardiales Risiko

Arbeiten, die sich mit dem kardialen Risiko im Rahmen einer Behandlung eines Kopf-Hals-Tumors beschäftigen sind selten. Betrachtet man den Revised Cardiac Risk Index (RCRI), der das Risiko eines peri-operativen kardialen Ereignisses einschätzt, so findet man nur spärlich Literatur, und auch nur bezüglich Operationen im Bereich der Mundhöhle (Dillon et al. 2011). Bei Dillon war der RGRI nicht prognostisch, sensitive Prädiktoren waren Operationszeit und

Blutverlust. In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass ein schlechteres Ergebnis im Revised Cardiac Risk Index (trotz des relativ kurzen Follow-up) einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hat (siehe 4.2.4.3). Es zeigte sich eine Signifikanz im Vergleich des anhand der Anzahl der Prädiktoren unterteilten Revised RCRI (siehe 4.2.4.3). Bei einem Risiko $>1\%$ sinkt das Überleben signifikant im Vergleich zu einem Risiko $<1\%$ ($p=0,015$). Ähnliches fand sich für den Index Kardialer Status nicht, jedoch korreliert dieser mit dem RCRI. Vergleicht man die übrigen Indices untereinander so finden sich keine relevanten Korrelationen, mit Ausnahme des Karnofsky- und des ECOG Index, da sie dieselbe Aussage werten. Betrachtet man die Korrelation des IKS mit den Risikofaktoren, die jeweils die Entwicklung eines Kopf-Hals-Tumors und einer Herzerkrankung begünstigen, fällt dabei nur schwache Korrelation auf. Hier mag möglicherweise auch ein Grund für den fehlenden Einfluss auf die Therapieentscheidung liegen. Da das mittlere Erkrankungsalter für einen Kopf-Hals-Tumor bei 55-60 Jahren liegt und es erst bei ca. 10 Jahre älteren Patienten, d.h. bei einem Alter von 65-75 Jahren zu einem deutlichen Anstieg der diagnostizierten Herzerkrankungen kommt, sind Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor vielleicht prädisponiert für eine Herzerkrankung, diese hat sich aber noch nicht entwickelt. Die Schäden, die Risikofaktoren an verschiedenen Organsystemen bedingen treten vermutlich zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf. Wie in der Einleitung erwähnt, liegen hierzu keine objektiven Daten vor.

6.2.4 Vergleich der Studiengruppe mit Ein-/ Ausschlusskriterien von Therapiestudien

Die Komorbidität, kardial oder andere Organsysteme betreffen, hat nicht nur einen Einfluss auf die Therapieentscheidung im klinischen Alltag, sondern ist auch bei klinischen Studien zu beachten. Diese schließen in der Regel relevant komorbide Patienten nicht ein oder ausdrücklich aus. Therapiestudien, die neben der Grunderkrankung auch Begleiterkrankungen berücksichtigen sind nicht bekannt. Üblicherweise werden die Patienten in Therapiestudien nicht anhand der die Komorbidität beschreibenden Indices charakterisiert, vielmehr wird der in seiner Aussagekraft limitierte Karnofsky Index oder der ECOG Index zur Beurteilung des gesundheitlichen Status herangezogen. So wurde bei Ho et al. nach Todesfällen zu Beginn der Studie von einem Karnofsky Index ≥ 60 auf einen ECOG Index ≤ 1 gewechselt und die Komorbidität nicht speziell untersucht. Häufig werden Laborparameter als Ein-/ oder Ausschlusskriterien angegeben aber auch nicht wirklich wertbare Angaben wie eine adäquate Knochenmark- und Organfunktion. Auch die Angaben zur kardialen Komorbidität sind wenig

präzise. Zumeist wird auf das Vorhandensein einer signifikanten Herzerkrankung wie Herzinsuffizienz oder instabile Angina pectoris als Kriterium verwiesen. Dabei wird es sich um anamnestische Angabe handeln, die nicht ausreichend sicher erscheinen. (Ho et al. 2014, Bae et al. 2013, Antunes et al. 2013)

Analysiert man anhand der genannten Kriterien die Ergebnisse der vorliegenden Studiengruppe zur kardialen Komorbidität, so ist davon auszugehen, dass ca. ein Drittel der Patienten nicht in eine typische klinische Phase II oder Phase III Studie hätten eingeschlossen werden können. Zwar hätten sie die Voraussetzungen bezüglich des Karnofsky- oder ECOG Index erfüllt, jedoch bestehen bei diesen Patienten messbare kardiale Veränderungen zusammen mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik. Weitere Einschränkungen durch andere Komorbiditäten sind in dem genannten Drittel der Patienten nicht enthalten.

6.2.5 Behandlung der Komorbidität in den Leitlinien

Zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren liegen wenige Leitlinien vor. Zu den in der vorliegenden Arbeit behandelten Lokalisationen gibt es zum Mundhöhlenkarzinom die Leitlinie: „Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms“ aus dem Leitlinienprogramm Onkologie (AWMW, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Office: c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.). Daneben sind Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network als Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines Head and Neck Cancers, 2012) verfügbar. Weder die deutsche noch die amerikanischen Leitlinien enthalten Empfehlungen zur Behandlung der Komorbidität. Dies mag der Tatsache geschuldet sein, dass Leitlinien auf die aktuelle Studienlage aufgebaut sind, und hier keine entsprechenden Untersuchungen verfügbar sind.

6.2.5.1 Vorschlag zur Berücksichtigung der Komorbidität in den Leitlinien

Da, wie im Verlauf dieser Arbeit eingehend beschrieben, die Komorbidität einen bedeutenden Einfluss auf das Behandlungsergebnis bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (aber auch anderen malignen Erkrankungen) sollte deren Diagnostik und Therapie in Leitlinien aufgenommen werden. In der Literatur wird der ACE-27 prognostisch eine ähnliche Bedeutung wie dem N-Status der TNM-Klassifikation beigemessen. Dabei sollte keine Staffelung nach Altersgruppen erfolgen. Zwar findet sich bei jüngeren Patienten eine geringere Komorbidität, jedoch ist diese hier prognostisch bedeutender als bei älteren,

komorbiden Patienten. Bis zu 20% der Patienten sind aufgrund von Komorbidität suboptimal behandelt. Dies sind zumeist ältere Patienten wobei jedoch nicht das numerische Alter, sondern die Schwere der Komorbidität ausschlaggebend ist (Palieri et al. 2010). Voraussetzung hierfür ist natürlich, dass ausreichend Phase III-Studien vorhanden sind, die eine Aussage zulassen. Hier wären prospektive Studien nützlich, die jeweils organbezogenen Untergruppen definieren und diese dann entsprechend des Erkrankungsgrades spezifisch therapieren und so ein Höchstmaß an Behandlungsfreiheit für die Tumorerkrankung zu erreichen und damit die tumor- und komorbiditätsbedingten Einschränkungen in Bezug auf das Therapieziel zu minimieren.

6.2.5.2 Komorbidität bei Malignomen anderer Organsysteme

Analog zu den Untersuchungen über die Komorbidität bei Kopf-Hals-Tumoren finden sich Untersuchungen zur Komorbidität bei malignen Erkrankungen anderer Organsysteme. Die Ergebnisse sind vergleichbar und in der oben erwähnten Arbeit von Lee et al. zusammengefasst (Lee et al. 2010). Gleiches gilt für die Bedeutung der Komorbiditäts-Indices, eine Übersicht gibt die Arbeit von Palieri et al. (Palieri et al. 2010).

Diese Situation stellt sich auch für Leitlinien, Studien und Behandlung anderer Organsysteme dar. In den Leitlinien, die Malignomkrankungen behandeln, die auch Nikotin- und Alkoholabusus als Risikofaktor haben, also Bronchial- und Pankreaskarzinome, finden sich ebenso keine Empfehlungen zur Behandlung der Komorbidität. Einzig fand sich eine Arbeit in der Literatur, die eine Behandlung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit einem Bronchialkarzinom durch rekombinantes humanes B-type Natriuretisches Peptid (rhBNP) (bewirkt eine Diurese und Vasodilatation) untersuchte. Patienten mit einem Bronchialkarzinom und Luftnot bei dekompensierter Herzinsuffizienz wurden randomisiert mit einer Standardtherapie oder rhBNP plus Standardtherapie behandelt. Dabei war in der rhBNP-Gruppe eine Verbesserung der Symptomatik nicht aber der Prognose zu beobachten (Wang et al. 2014). Dies stellt aber keine Therapiestudie zur kombinierten Behandlung eines Tumorleidens und der Komorbidität dar. Derartige Daten fehlen auch hier.

In der Zusammenschau ergibt sich die breiteste Datenlage für den Einfluss der Komorbidität auf das Überleben, die Therapie und die Lebensqualität für Kopf-Hals-Tumorerkrankungen in Form von retrospektiven Analysen. Einige Arbeiten zu diesem Thema sind für Lungentumoren verfügbar, etwas weniger für Pankreastumore. Arbeiten, die die kardiale

Komorbidität betreffen und analysieren, wurden nicht gefunden. Ebenso wenig wurden Therapiestudien gefunden, die sich der kombinierten Behandlung eines Tumorleidens und der Komorbidität widmen. Die Notwendigkeit für vergleichende Therapiestudien, wie von Lee et al. gefordert besteht auch hier (Lee et al. 2010).

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu einem relevanten Anteil eine kardiale Komorbidität aufweisen. Diese ist zuverlässig detektierbar und in ihrer Schwere beurteilbar. Die festgestellte kardiale Komorbidität konnte anhand der Ergebnisse effektiv therapiert werden und die Patienten in allen Fällen der geplanten onkologischen Therapie ohne Einschränkung zu geführt werden. Abweichungen von der Standardtherapie fanden somit nicht statt. Stattdessen hätte eine Auflistung von Therapiemaßnahmen die einzelnen kardialen Erkrankungen betreffend vorgenommen werden können. Die Darstellung der kardiologischen Therapie war aber nicht das Ziel der Arbeit.

Es konnte erfolgreich ein kardialer Index entwickelt werden, der aus klinischer Symptomatik und den Ergebnissen der technischen Untersuchungen die kardiale Komorbidität beschreibt. Dieser ist geeignet sowohl im Rahmen von Studien als auch in der täglichen Praxis die kardiale Situation der Patienten zu beschreiben und als Grundlage für eine Therapieempfehlung zu dienen. Dieser kardiale Index erfasst klinische und funktionelle kardiale Parameter, die mit anderen international eingesetzten Indices wie dem Charlson Comorbidity Index oder der Adult Comorbidity Evaluation-27 bislang nicht erfasst werden.

In Anlehnung an das Vorgehen in dieser Studie sollten weitere Untersuchungen erfolgen, die sich sinngemäß mit anderen Organsystemen beschäftigen. Aus diesen Ergebnissen könnte ein Erfassungsbogen für onkologische Patienten entwickelt werden, der eine relevante Komorbidität erfasst, die notwendigen weiteren Untersuchungen vorschlägt und daraus eine jeweilige Therapieempfehlung initiiert. Ähnliches gibt es schon bezüglich des Risikos bei operativen Eingriffen. Ein Screening, das die klinische Symptomatik, die Begleiterkrankungen und die Schwere des geplanten Eingriffes abfragt und ggf. Verbesserungspotential erörtert.

Derartige Maßnahmen wären nicht nur zur Verbesserung des Behandlungsergebnisses, sondern auch der Lebensqualität geeignet, wenn Patienten neben der oft belastenden Therapie keine Beschwerden seitens der Begleiterkrankungen erdulden müssten.

Literaturverzeichnis

- Antunes, H. S., D. Herchenhorn, I. A. Small, C. M. Araujo, C. M. Viegas, E. Cabral, M. P. Rampini, P. C. Rodrigues, T. G. Silva, E. M. Ferreira, F. L. Dias, C. G. Ferreira. "Phase Iii Trial of Low-Level Laser Therapy to Prevent Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients Treated with Concurrent Chemoradiation." *Radiother Oncol* 109, no. 2 (2013): 297-302.
- Bae, W. K., J. E. Hwang, H. J. Shim, S. H. Cho, K. H. Lee, H. S. Han, E. K. Song, H. J. Yun, I. S. Cho, J. K. Lee, S. C. Lim, W. K. Chung, I. J. Chung. "Multicenter Phase Ii Study of Weekly Docetaxel, Cisplatin, and S-1 (Tps) Induction Chemotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Cancer of the Head and Neck." *BMC Cancer* 13, (2013): 102.
- Boje, C. R. "Impact of Comorbidity on Treatment Outcome in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma - a Systematic Review." *Radiother Oncol* 110, no. 1 (2014): 81-90.
- Bootz F., Howaldt H.-P., Mergenthaler H.-G., Wendt T. Karzinome des oberen Aerodegativtraktes. Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft 2008.
- Braunwald, E. "Unstable Angina: An Etiologic Approach to Management." *Circulation* 98, no. 21 (1998): 2219-22.
- Braunwald's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, Ninth Edition 2012, Elsevier Saunders
- Buck, T., Breithardt, O.-A., Faber, L., Fehske, W., Flachskampf, F.A., Franke, A., Hagendorff, A., Hoffmann, R., Kruck I., Kücherer, H.,... (2009) "Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie" Clin Res Cardiol Suppl 4:3–51
- Cavalli A, Turato R, Barlera S, Santoro E, Negri E (2001) "Incidence and short-term prognosis of late sustained ventricular tachycardia after myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-3) Data Base." *Am Heart J* 142:87–92
- Charlson, M. E., P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie. "A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation." *J Chronic Dis* 40, no. 5 (1987): 373-83.

- Cleland, J. G., K. Swedberg, F. Follath, M. Komajda, A. Cohen-Solal, J. C. Aguilar, R. Dietz, A. Gavazzi, R. Hobbs, J. Korewicki, H. C. Madeira, V. S. Moiseyev, I. Preda, W. H. van Gilst, J. Widimsky, N. Freemantle, J. Eastaugh, J. Mason, Cardiology Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of. "The Euroheart Failure Survey Programme-- a Survey on the Quality of Care among Patients with Heart Failure in Europe. Part 1: Patient Characteristics and Diagnosis." *Eur Heart J* 24, no. 5 (2003): 442-63.
- Datema, F. R., M. B. Ferrier, M. P. van der Schroeff, R. J. Baatenburg de Jong. "Impact of Comorbidity on Short-Term Mortality and Overall Survival of Head and Neck Cancer Patients." *Head Neck* 32, no. 6 (2010): 728-36.
- Davies, S. W. "Clinical Presentation and Diagnosis of Coronary Artery Disease: Stable Angina." *Br Med Bull* 59, (2001): 17-27.
- Deleuran, T., R. W. Thomsen, M. Norgaard, J. B. Jacobsen, T. R. Rasmussen, M. Sogaard. "Comorbidity and Survival of Danish Lung Cancer Patients from 2000-2011: A Population-Based Cohort Study." *Clin Epidemiol* 5, no. Suppl 1 (2013): 31-8.
- DGHO, <http://www.dgho.de/informationen/dokumente-der-arbeitskreise/geriatriische-onkologie/Charlson.pdf?searchterm=charlson>
- Dickstein, K., A. Cohen-Solal, G. Filippatos, J. J. McMurray, P. Ponikowski, P. A. Poole-Wilson, A. Stromberg, D. J. van Veldhuisen, D. Atar, A. W. Hoes, A. Keren, A. Mebazaa, M. Nieminen, S. G. Priori, K. Swedberg, E. S. C. Committee for Practice Guidelines. "Esc Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association of the Esc (Hfa) and Endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (Esicm)." *Eur Heart J* 29, no. 19 (2008): 2388-442.
- Dietz R., Rauch B., (2003) Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) *Z Kardiologie* 92:501–521
- Dillon, J. K., S. Y. Liu, C. M. Patel, B. L. Schmidt. "Identifying Risk Factors for Postoperative Cardiovascular and Respiratory Complications after Major Oral Cancer Surgery." *Head Neck* 33, no. 1 (2011): 112-6.

- Fleisher, L. A., J. A. Beckman, K. A. Brown, H. Calkins, E. Chaikof, K. E. Fleischmann, W. K. Freeman, J. B. Froehlich, E. K. Kasper, J. R. Kersten, B. Riegel, J. F. Robb, Members Acc/Aha Task Force, S. C. Smith, Jr., A. K. Jacobs, C. D. Adams, J. L. Anderson, E. M. Antman, C. E. Buller, M. A. Creager, S. M. Ettinger, D. P. Faxon, V. Fuster, J. L. Halperin, L. F. Hiratzka, S. A. Hunt, B. W. Lytle, R. Nishimura, J. P. Ornato, R. L. Page, B. Riegel, L. G. Tarkington, C. W. Yancy. "Acc/Aha 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery." *Circulation* 116, no. 17 (2007): 1971-96.
- Fury, M. G., N. Y. Lee, E. Sherman, D. Lisa, K. Kelly, B. Lipson, D. Carlson, H. Stambuk, S. Haque, R. Shen, D. Kraus, J. Shah, D. G. Pfister. "A Phase 2 Study of Bevacizumab with Cisplatin Plus Intensity-Modulated Radiation Therapy for Stage Iii/Ivb Head and Neck Squamous Cell Cancer." *Cancer* 118, no. 20 (2012): 5008-14.
- Gibbons, R. J., K. Chatterjee, J. Daley, J. S. Douglas, S. D. Fihn, J. M. Gardin, M. A. Grunwald, D. Levy, B. W. Lytle, R. A. O'Rourke, W. P. Schafer, S. V. Williams, J. L. Ritchie, M. D. Cheitlin, K. A. Eagle, T. J. Gardner, A. Garson, Jr., R. O. Russell, T. J. Ryan, S. C. Smith, Jr. "Acc/Aha/Acp-Asim Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina)." *J Am Coll Cardiol* 33, no. 7 (1999): 2092-197.
- Gillespie, M. B., S. Rubinchik, B. Hoel, N. Sutkowski. "Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer: What You Need to Know in 2009." *Curr Treat Options Oncol* 10, no. 5-6 (2009): 296-307.
- Goldman, L., D. L. Caldera, S. R. Nussbaum, F. S. Southwick, D. Krogstad, B. Murray, D. S. Burke, T. A. O'Malley, A. H. Goroll, C. H. Caplan, J. Nolan, B. Carabello, E. E. Slater. "Multifactorial Index of Cardiac Risk in Noncardiac Surgical Procedures." *N Engl J Med* 297, no. 16 (1977): 845-50.

- Gross, CP., McAvay, GJ., Guo, Z.,... (2007) The impact of chronic illnesses on the use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Cancer* 109:2410-2419
- Guntinas-Lichius, O., T. Wendt, J. Buentzel, D. Esser, P. Lochner, A. Mueller, S. Schultze-Mosgau, A. Altendorf-Hofmann. "Head and Neck Cancer in Germany: A Site-Specific Analysis of Survival of the Thuringian Cancer Registration Database." *J Cancer Res Clin Oncol* 136, no. 1 (2010): 55-63.
- Guyton, J. R. "Clinical Assessment of Atherosclerotic Lesions: Emerging from Angiographic Shadows." *Circulation* 106, no. 11 (2002): 1308-9.
- Hall S.F., Groome PA, Rothwell D. 2000. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 22 (4):317-322.
- Hashibe, M., P. Brennan, S. C. Chuang, S. Boccia, X. Castellsague, C. Chen, M. P. Curado, L. Dal Maso, A. W. Daudt, E. Fabianova, L. Fernandez, V. Wunsch-Filho, S. Franceschi, R. B. Hayes, R. Herrero, K. Kelsey, S. Koifman, C. La Vecchia, P. Lazarus, F. Levi, J. J. Lence, D. Mates, E. Matos, A. Menezes, M. D. McClean, J. Muscat, J. Eluf-Neto, A. F. Olshan, M. Purdue, P. Rudnai, S. M. Schwartz, E. Smith, E. M. Sturgis, N. Szeszenia-Dabrowska, R. Talamini, Q. Wei, D. M. Winn, O. Shangina, A. Pilarska, Z. F. Zhang, G. Ferro, J. Berthiller, P. Boffetta. "Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18, no. 2 (2009): 541-50.
- Hildesheim, A., R. J. Apple, C. J. Chen, S. S. Wang, Y. J. Cheng, W. Klitz, S. J. Mack, I. H. Chen, M. M. Hsu, C. S. Yang, L. A. Brinton, P. H. Levine, H. A. Erlich. "Association of Hla Class I and Ii Alleles and Extended Haplotypes with Nasopharyngeal Carcinoma in Taiwan." *J Natl Cancer Inst* 94, no. 23 (2002): 1780-9.
- Ho, A. L., B. L. Lipson, E. J. Sherman, H. Xiao, M. G. Fury, A. Apollo, N. Seetharamu, C. S. Sima, S. Haque, J. K. Lyo, R. Sales, L. Cox, D. G. Pfister. "A Phase II Study of Pralatrexate with Vitamin B12 and Folic Acid Supplementation for Previously Treated Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Cancer." *Invest New Drugs*, (2014).
- Hogg, K., K. Swedberg, J. McMurray. "Heart Failure with Preserved Left Ventricular Systolic Function; Epidemiology, Clinical Characteristics, and Prognosis." *J Am Coll Cardiol* 43, no. 3 (2004): 317-27.

- Hoppe, U. C., E. Erdmann, Kardiologie Kommission Klinische. "[Guidelines for the Treatment of Chronic Heart Failure. Issued by the Executive Committee of the German Society of Cardiology--Heart and Circulation Research, Compiled on Behalf of the Commission of Clinical Cardiology in Cooperation with Pharmaceutic Commission of the German Physicians' Association]." *Z Kardiol* 90, no. 3 (2001): 218-37.
- Iachina, M., A. Green, E. Jakobsen. "The Direct and Indirect Impact of Comorbidity on the Survival of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Combination of Survival, Staging and Resection Models with Missing Measurements in Covariates." *BMJ Open* 4, no. 2 (2014): e003846.
- Jayaprakash, V., K. K. Natarajan, K. B. Moysich, N. R. Rigual, N. Ramnath, N. Natarajan, M. E. Reid. "Wood Dust Exposure and the Risk of Upper Aero-Digestive and Respiratory Cancers in Males." *Occup Environ Med* 65, no. 10 (2008): 647-54.
- Kaanders, H., Werner, J.A., Wendt, T.G., Marres, H.A.M., Pop, L.A.M., Mulder, P.H.M., Schmoll, H.J. (2006). Kompendium Internistische Onkologie. Hypopharynxkarzinom. Berlin Heidelberg: Springer, 3382-3396.
- Kaplan, M. H., A. R. Feinstein. "The Importance of Classifying Initial Co-Morbidity in Evaluating the Outcome of Diabetes Mellitus." *J Chronic Dis* 27, no. 7-8 (1974): 387-404.
- Karanikiotis, C., M. Daniilidis, N. Karyotis, C. Bakogiannis, T. Economopoulos, S. Murray, D. Papamichael, E. Samantas, A. Nikolaou, L. Skoura, N. Tselis, N. Zamboglou, G. Fountzilas. "Hla Class II Alleles and the Presence of Circulating Epstein-Barr Virus DNA in Greek Patients with Nasopharyngeal Carcinoma." *Strahlenther Onkol* 184, no. 6 (2008): 325-31.
- Karnofsky D.A., Burchenal J.H. (1949) The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press, 196
- Kinch, S. H., J. T. Doyle, H. E. Hilleboe. "Risk Factors in Ischemic Heart Disease." *Am J Public Health Nations Health* 53, (1963): 438-42.
- Kleinsasser, O., H. G. Schroeder. "Adenocarcinomas of the Inner Nose after Exposure to Wood Dust. Morphological Findings and Relationships between Histopathology and Clinical Behavior in 79 Cases." *Arch Otorhinolaryngol* 245, no. 1 (1988): 1-15.

- Koch, R., C. Wittekindt, A. Altendorf-Hofmann, S. Singer, O. Guntinas-Lichius.
"Employment Pathways and Work-Related Issues in Head and Neck Cancer Survivors." *Head Neck*, (2014)(Epub ahead of print).
- Lang, R. M., M. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pellikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. S. Shanewise, S. D. Solomon, K. T. Spencer, M. S. Sutton, W. J. Stewart, Group Chamber Quantification Writing, Guidelines American Society of Echocardiography's, Committee Standards and Echocardiography European Association of. "Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology." *J Am Soc Echocardiogr* 18, no. 12 (2005): 1440-63.
- Lee, L., Cheung, W.Y., Atkinson, E., Krzyzanowska, M.K., (2010) Impact of Comorbidity on Chemotherapy Use and Outcomes in Solid Tumors: A Systematic Review, *J Clin Oncol* 29:106-117
- Lee, T.H., Marcantonio, E.R., Mangione, C. M., Thomas, E. J., Polanczyk, C. A., Cook, E.F., Sugarbaker, D.J., Donaldson, M.C., Poss, R., Ho, K.K., Ludwig, L.E., Pedan, A., Goldman L. "Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery." *Circulation* 100, no. 10 (1999): 1043-9.
- Leitlinienprogramm Onkologie, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de>
- Liu, C. T., T. J. Chiu, T. L. Huang, C. Y. Chien, F. M. Fang. "Impact of Comorbidity on Survival for Locally Advanced Head and Neck Cancer Patients Treated by Radiotherapy or Radiotherapy Plus Chemotherapy." *Chang Gung Med J* 33, no. 3 (2010): 283-91.
- Marur, S., G. D'Souza, W. H. Westra, A. A. Forastiere. "Hpv-Associated Head and Neck Cancer: A Virus-Related Cancer Epidemic." *Lancet Oncol* 11, no. 8 (2010): 781-9.
- McMurray, J. J., S. Stewart. "Epidemiology, Aetiology, and Prognosis of Heart Failure." *Heart* 83, no. 5 (2000): 596-602.
- Mukerji, S. S., Duffy, S. A., Fowler, K. E., Khan, M., Ronis, D. L., Terrell, J. E. (2007). Comorbidities in head and neck cancer: agreement between self-report and chart review. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 136(4), 536-542.
- NCCN Guidelines Head and Neck Cancers, 2012, www.nccn.org

- Oken, M. M., R. H. Creech, D. C. Tormey, J. Horton, T. E. Davis, E. T. McFadden, P. P. Carbone. "Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group." *Am J Clin Oncol* 5, no. 6 (1982): 649-55.
- Osthus, A.A., Aarstad, A.K., Olofsson, J., Aarstad, H.J. "Comorbidity Is an Independent Predictor of Health-Related Quality of Life in a Longitudinal Cohort of Head and Neck Cancer Patients." *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270, no. 5 (2013): 1721-8.
- Paleri, V., Wight, R. G.. "Applicability of the Adult Comorbidity Evaluation - 27 and the Charlson Indexes to Assess Comorbidity by Notes Extraction in a Cohort of United Kingdom Patients with Head and Neck Cancer: A Retrospective Study." *J Laryngol Otol* 116, no. 3 (2002): 200-5.
- Paleri, V., Wight, R. G., Silver, C. E., Haigentz, M., Jr., Takes, R. P., Bradley, P. J., . . . Ferlito, A. (2010). Comorbidity in head and neck cancer: a critical appraisal and recommendations for practice. *Oral Oncol*, 46(10), 712-719.
- Piccirillo, J. F. "Importance of Comorbidity in Head and Neck Cancer." *Laryngoscope* 110, no. 4 (2000): 593-602.
- Peters, T.T., van Dijk, B.A., Roodenburg, J.L., van der Laan, B.F.,... (2014) Relation between age, comorbidity, and complications in patients undergoing major surgery for head and neck cancer. *Ann Surg Oncol*. Mar;21(3):963-70
- Piccirillo, J. F. (2000). Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope*, 110(4), 593-602.
- Piccirillo, J. F., P. D. Lacy, A. Basu, E. L. Spitznagel. "Development of a New Head and Neck Cancer-Specific Comorbidity Index." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128, no. 10 (2002): 1172-9.
- Posner, M. R., D. M. Hershock, C. R. Blajman, E. Mickiewicz, E. Winquist, V. Gorbounova, S. Tjulandin, D. M. Shin, K. Cullen, T. J. Ervin, B. A. Murphy, L. E. Raez, R. B. Cohen, M. Spaulding, R. B. Tishler, B. Roth, C. Viroglia Rdel, V. Venkatesan, I. Romanov, S. Agarwala, K. W. Harter, M. Dugan, A. Cmelak, A. M. Markoe, P. W. Read, L. Steinbrenner, A. D. Colevas, C. M. Norris, Jr., R. I. Haddad, T. A. X. Study Group. "Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer." *N Engl J Med* 357, no. 17 (2007): 1705-15.
- Regan, T. J. "Alcohol and the Cardiovascular System." *JAMA* 264, no. 3 (1990): 377-81.

- Sauer, G., D. Andresen, R. Cierpka, B. Lemke, F. Mibach, Ch Perings, R. Vaerst, Heart German Society for Cardiology, Research Circulatory and Cardiology Commission for Clinical. "[Position Paper to the Taking of Quality Controls for Resting, Exercise, and Long-Term-Ecg]." *Z Kardiol* 94, no. 12 (2005): 844-57.
- Singer, MV TS. 2002. Serie - Alkoholismus: Moderater Alkoholkonsum - Gesundheitsforderlich oder schadlich? *Deutsches Arzteblatt*, 99 (16):A-1103 - 1106.
- Stry, H. C., A. B. Chandler, R. E. Dinsmore, V. Fuster, S. Glagov, W. Insull, Jr., M. E. Rosenfeld, C. J. Schwartz, W. D. Wagner, R. W. Wissler. "A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. A Report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association." *Circulation* 92, no. 5 (1995): 1355-74.
- Tammemagi, C. M., C. Neslund-Dudas, M. Simoff, P. Kvale. "In Lung Cancer Patients, Age, Race-Ethnicity, Gender and Smoking Predict Adverse Comorbidity, Which in Turn Predicts Treatment and Survival." *J Clin Epidemiol* 57, no. 6 (2004): 597-609.
- Tortochaux, J., Y. Tao, E. Tournay, M. Lapeyre, F. Lesaunier, E. Bardet, F. Janot, A. Lusinchi, E. Benhamou, P. Bontemps, P. Maingon, G. Calais, N. Daly-Schveitzer, P. Verrelle, J. Bourhis. "Randomized Phase Iii Trial (Gortec 98-03) Comparing Re-Irradiation Plus Chemotherapy Versus Methotrexate in Patients with Recurrent or a Second Primary Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Treated with a Palliative Intent." *Radiother Oncol* 100, no. 1 (2011): 70-5.
- Vermorken, J. B., E. Remenar, C. van Herpen, T. Gorlia, R. Mesia, M. Degardin, J. S. Stewart, S. Jelic, J. Betka, J. H. Preiss, D. van den Weyngaert, A. Awada, D. Cupissol, H. R. Kienzer, A. Rey, I. Desauois, J. Bernier, J. L. Lefebvre, Eortc Tax Study Group. "Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer." *N Engl J Med* 357, no. 17 (2007): 1695-704.
- Volpi, A., A. Cavalli, R. Turato, S. Barlera, E. Santoro, E. Negri. "Incidence and Short-Term Prognosis of Late Sustained Ventricular Tachycardia after Myocardial Infarction: Results of the Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Sopravvivenza Nell'infarto Miocardico (Gissi-3) Data Base." *Am Heart J* 142, no. 1 (2001): 87-92.
- Wang, S., X. Qu, Y. Qu, Y. Yu, W. Feng. "The Effect of B-Type Brain Natriuretic Peptide on Patients with Acute Decompensated Heart Failure Coexisting with Lung Cancer: A Randomized Controlled Clinical Trial." *Pharmazie* 69, no. 3 (2014): 212-6.
- Wittekind C, Meyer H. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl. - 2010.)

- Wong, S. J., P. M. Harari, A. S. Garden, M. Schwartz, L. Bellm, A. Chen, W. J. Curran, B. A. Murphy, K. K. Ang. "Longitudinal Oncology Registry of Head and Neck Carcinoma (Lorhan): Analysis of Chemoradiation Treatment Approaches in the United States." *Cancer* 117, no. 8 (2011): 1679-86.
- Yung, K. C., J. F. Piccirillo. "The Incidence and Impact of Comorbidity Diagnosed after the Onset of Head and Neck Cancer." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134, no. 10 (2008): 1045-9.
- Zheng, T. Z., P. Boyle, H. F. Hu, J. Duan, P. J. Jian, D. Q. Ma, L. P. Shui, S. R. Niu, C. Scully, B. MacMahon. "Dentition, Oral Hygiene, and Risk of Oral Cancer: A Case-Control Study in Beijing, People's Republic of China." *Cancer Causes Control* 1, no. 3 (1990): 235-41.
- Zwissler B. et al Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nichtkardiochirurgischen Eingriffen Gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin Kardiologie 2011 · 5:13–26

Anhang

Tabelle 23 Laborwerte

	Einschlussnummer		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Hämatologie																
Hämoglobin	8.60-12.0	mmol/l	9,4	11,5	8,6	9,6	9,7	9,2	8,2	8,1	9,2	10,7	9	9,1	9,5	9,1
Hämatokrit	0.40-0.50	l/l	0,44	0,55	0,42	0,46	0,45	0,42	0,38	0,39	0,42	0,5	0,44	0,43	0,45	0,42
Erythrozyten	4.60-6.20	Tpt/l	4,71	5,35	4,57	4,9	5,17	4,92	3,92	3,95	4,65	5,05	4,76	4,17	4,49	4,45
Leukozyten	3.80-9.80	Gpt/l	9,33	10,5	9,29	9,39	8,75	10,3	7,08	14,2	7,27	6,1	11,9	7,28	9,75	8,1
Thrombozyten	150-400	Gpt/l	224	128	289	328	170	365	116	304	199	128	284	201	225	201
MCHC	18.5-21.0	mmol/l	21,2	21	20,4	21	21,6	21,7	21,8	20,6	22,1	21,6	20,4	21,4	21,3	21,5
MCV	85.0-95.0	fl	94,3	102	92,3	93,3	86,8	86	95,9	99,5	89,5	98,2	92,6	102	99,6	95,1
MCH	1.50-1.90	fmol	2	2,15	1,88	1,96	1,88	1,87	2,09	2,05	1,98	2,12	1,89	2,18	2,12	2
Gerinnung																
Thrombopl.zeit,Quick	70-135	%	101	108	110	96	76	93	105	79	99	96	97	110	122	111
INR-Wert	0.87 - 1.30		0,99	0,95	0,95	1,03	1,19	1,05	0,97	1,17	1,01	1,03	1,02	0,95	0,9	1
PTT a	26-40	s	32,8	30,7	31,5	33,7	27,6	34,7	27,3	32	32,2	38,5	34,1	31,5	24,90	32
Klinische Chemie																
NT-proBNP	< 230	ng/l														
ALAT (GPT)	< 0.57	μmol/s x l	0,32	0,6	0,28	0,22	0,46	0,32	0,31	0,25	0,32		0,23	0,78		0,35
ASAT (GOT)	< 0.49	μmol/s x l								0,24					0,41	
AP, gesamt-NEU	0.67-2.15	μmol/s x l													0,99	
GGT-NEU	0.13-1.02	μmol/s x l							1,72	0,31						
LDH-NEU	2.25-3.75	μmol/s x l														
Lipase	< 1.00	μmol/s x l													0,56	
Bilirubin, gesamt	< 21.0	μmol/l														
Bilirubin, direkt	< 7.0	μmol/l														
Bilirubin,indirekt	< 10.0	μmol/l														
Creatinin	< 102	μmol/l	97	63	87	65	77	73	56	80	86	63	69	55	92	90
GFR nach MDRD	> 90	ml/min/1.7	78	88	60	60	60	60	115	93	60	60	60	60	60	60
Harnstoff	3.60-8.90	mmol/l								6,24						
Harnsäure	200-420	μmol/l		430						71,5						
Natrium	136-152	mmol/l	139	139	142	143	140	144	143	141	140	140	138	131	146	137
Kalium	3.60-5.40	mmol/l	4,72	4,56	4,52	4,24	4,4	4,65	4,25	4,25	4,02	4,52	4,84	4,72	5,3	5,01
Calcium	2.25-2.65	mmol/l	2,4		2,46	2,51	2,39	2,36	2,28	2,56	2,3	2,36	2,49	2,39	2,52	2,36
C-reaktives Protein	0-6.00	mg/l	1,5	10,4			0,6		4,6	48		0,6		0,6	0,6	
Tumormarker																
PSA	0-4.00	μg/l														
Hormone																
TSH	0.25-4.00	mE/l	1,53	4,89	0,95	2,41	1,55	0,60	0,01	0,73	0,68	1,60	0,22	4,41	0,84	1,14
freies Thyroxin	10-28	pmol/l		15,3					11,8				15,8	14,5		
freies Trijodthyronin	3,0-7,8	pmol/l							3,81				5,59			
Protein, gesamt	65-85	g/l	70,2	73,1					63,7		70,4			81,9		

Tabelle 23 Laborwerte, Fortsetzung

Einschlussnummer	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Hämoglobin	8,6	9,5	9,2	9,5	8,8	10,2	9,2	9,4	9	9	8,4	9,6	8,8	7,1	9,2	10,3	6,9	6,3
Hämatokrit	0,43	0,45	0,43	0,44	0,42	0,48	0,44	0,44	0,43	0,43	0,41	0,46	0,42	0,35	0,42	0,51	0,38	0,33
Erythrozyten	4,5	4,74	4,5	4,51	4,84	5,33	4,6	4,98	4,6	4,75	4,76	4,75	4,76	3,75	4,78	5,85	4,42	3,93
Leukozyten	12,9	10,3	7,06	8,2	6,89	7,8	15,3	10,5	5,31	7,71	9,32	6,9	4,98	5,9	9,34	11	11,9	4,7
Thrombozyten	411	350	162	142	256	235	406	276	149	222	232	149	204	94	269	180	343	233
MCHC	20	21,3	21,2	21,5	21	21,4	21,1	21,4	21,1	21,1	20,6	20,7	20,9	20,3	22	20,4	18,4	19,1
MCV	95,6	93,9	96,2	97,8	86,8	89,3	94,6	88,4	92,8	89,9	85,5	97,5	88,7	93,3	87,7	86,5	84,8	83,7
MCH	1,91	2	2,04	2,11	1,82	1,91	2	1,89	1,96	1,9	1,77	2,02	1,85	1,89	1,93	1,76	1,56	1,6
Thrombopl.zeit,Quick	112	91	91	110	110	108	79	114	86	93	106	92	102	63	89	80	81	72
INR-Wert	0,93	1,06	1,06	0,95	0,95	0,96	1,16	0,92	1,11	1,05	0,97	1,05	0,99	1,36	1,08	1,16	1,15	1,24
PTT a	32,6	32,4	29,2	27,3	33,9	30,2	38,8	33,4	30,8	33,3	30,9	35,5	38,5	42,3	39,9	35,1	37,2	33,8
NT-proBNP										120								
ALAT (GPT)	0,42		0,46	0,61	0,26	0,74	0,13	0,27	0,66	0,3	0,16	0,13	0,28	0,31	0,23	0,39	0,18	0,61
ASAT (GOT)	0,4									0,36	0,23						0,78	1,34
AP, gesamt-NEU	2,68									0,88	1,63							2,51
GGT-NEU	2,06									0,37	0,57						5,59	3,82
LDH-NEU										3,72	3,17					2,65		
Lipase										0,67								0,71
Bilirubin, gesamt										6	4						9	14
Bilirubin, direkt										2	2						2	
Bilirubin,indirekt										4	2							
Creatinin	64	71		62	81	67	69	67	80	74	59	65	95	71	52	219	39	67
GFR nach MDRD	109	60		60	60	60	60	102	60	60	60	103	60	60	60	27	124	60
Harnstoff	2,55										2,37					23,4		2,7
Harnsäure																		
Natrium	142	147	142	137	139	142	139	140	140	140	134	139	141	136	139	138	139	141
Kalium	4,92	4,49	4,38	4,73	4,81	5,52	hämolyt.	5,39	4,18	4,66	4,92	4,66	4,48	4,32	4,32	4,62	4,83	3,78
Calcium	2,35	2,32	2,52	2,41	2,32	2,6	2,53	2,45	2,45		2,36	2,39	2,55	2,29	2,37	2,66	2,35	2,19
C-reaktives Protein	51,9	0,6	2,4	3,9	0,6	1,4	22,4	17,5		2,8	16,9		1	4,1	2,8	76,6	9,8	1
PSA					4,02													
TSH	1,10			2,71	1,20	0,49	0,63	1,15	1,15	0,90	0,72	0,40	1,42	1,57	0,17	1,00	1,52	0,83
freies Thyroxin															20,4			
freies Trijodthyronin															4,78			
Protein, gesamt	72,7		72,8			75,9		80	75,3		64,5	71,5	75,5		71			76,8

Tabelle 23 Laborwerte, Fortsetzung

AK	AL	AM	AN	AO	AP	AQ	AR	AS	AT	AU	AV	AW	AX	AY	AZ	BA	BB
Einschlussnummer	33	34	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Hämoglobin	9,8	9,6	11,2	10,5	8,7	9,7	6	6,5	8,4	7,6	7,3	9,6	9	8,6	9,4	9,3	8,6
Hämatokrit	0,46	0,47	0,52	0,49	0,41	0,48	0,29	0,35	0,39	0,37	0,36	0,44	0,44	0,42	0,44	0,45	0,43
Erythrozyten	4,91	4,95	5,61	5,54	3,96	5,5	3,75	3,89	4,42	3,67	3,74	4,55	4,7	4,46	4,36	4,77	4,71
Leukozyten	4,79	6,71	9,32	13,2	7,37	11,6	7,16	6,9	9,83	16,6	8,56	7,92	7,67	6,49	5,14	6,2	6,21
Thrombozyten	144	261	320	239	101	326	167	216	168	467	233	348	294	328	57	247	222
MCHC	21,4	20,4	21,7	21,5	21,2	20	20,6	18,8	21,7	20,7	20,4	21,8	20,6	20,7	21,3	20,5	20,1
MCV	93,3	95,2	91,8	88,3	104	88	77,6	88,7	87,6	100	95,7	96,7	92,8	93,3	101	95	90,7
MCH	2	1,94	2	1,9	202	1,76	1,6	1,67	1,9	2,07	1,95	2,11	1,92	1,93	2,16	1,95	1,83
Thrombopl.zeit,Quick	106	114	100	112	60	106	103	112	95	100	50	102	97	88	92	102	113
INR-Wert	0,97	0,93	1	0,94	1,43	0,96	0,98	0,94	1,03	1	1,65	0,99	1,02	1,08	1,05	1	0,93
PTT a	33,3	27,1	28,4	30,8	40,4	31,1	40,3	28,7	33,4	33,6	33,4	29,5	32,1	33,1	33,4	29,3	29,1
NT-proBNP															1312		93,5
ALAT (GPT)	0,52	0,18	0,24	0,3	0,59	0,34	0,23	0,27	0,99	0,46		0,31	0,28	0,34	0,38		0,13
ASAT (GOT)					1,4		0,38		1,07			0,38					0,25
AP, gesamt-NEU					1,98							0,93					1,32
GGT-NEU					5,89							1,24		0,84			0,25
LDH-NEU					4,47												2,44
Lipase												0,39					0,37
Bilirubin, gesamt					31							6					5
Bilirubin, direkt					15												2
Bilirubin, indirekt					16												3
Creatinin	88	55	104	76	68	93	88	112	121	53	91	65	76	83	70	84	63
GFR nach MDRD	60	60	69	60	60	79	79	58	55	108	60	60	98	60	60		60
Harnstoff					2,47		2,19					5,41	2,05	7,32			
Harnsäure					251							259					
Natrium	139	137	135	141	138	143	124	138	140	134	142	137	140	142	142	143	140
Kalium	5,31	4,93	hämolysiert	4,72	4,01	4,29	4,99	5,18	4,8	4,28	4,28	5,16	5,07	4,71	4,66	4,47	4,58
Calcium		2,36	2,36	2,41	2,32	2,67	2,04	2,47	2,37	2,45	2,4		2,51		2,29	2,28	2,45
C-reaktives Protein		0,6		5,9		9	4		8	81,5	17,4	0,9	2,9			3,6	
PSA																0,51	
TSH	0,80	0,48	1,95	1,32		0,60	0,85	0,75	2,90	2,55		1,55	1,36			1,20	1,03
freies Thyroxin																19,1	
freies Trijodthyronin																4,39	
Protein, gesamt					82,2		68,4	68,7		82,1	66,9	72,1	76,4			79,1	

Erhebungsbogen Adult-Comorbidity-Evaluation-27 (RTOG)

Adult Comorbidity Evaluation-27

Identify the important medical comorbidities and grade severity using the index.
Overall Comorbidity Score is defined according to the highest ranked single ailment, except in the case where two or more Grade 2 ailments occur in different organ systems. In this situation, the overall comorbidity score should be designated Grade 3.

Cogent comorbid ailment	Grade 3 Severe Decompensation	Grade 2 Moderate Decompensation	Grade 1 Mild Decompensation
Cardiovascular System			
Myocardial Infarct	<input type="checkbox"/> MI \leq 6 months	<input type="checkbox"/> MI > 6 months ago	<input type="checkbox"/> MI by ECG only, age undetermined
Angina / Coronary Artery Disease	<input type="checkbox"/> Unstable angina	<input type="checkbox"/> Chronic exertional angina <input type="checkbox"/> Recent (\leq 6 months) Coronary Artery Bypass Graft (CABG) or Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) <input type="checkbox"/> Recent (\leq 6 months) coronary stent	<input type="checkbox"/> ECG or stress test evidence or catheterization evidence of coronary disease without symptoms <input type="checkbox"/> Angina pectoris not requiring hospitalization <input type="checkbox"/> CABG or PTCA (>6 mos.) <input type="checkbox"/> Coronary stent (>6 mos.)
Congestive Heart Failure (CHF)	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF within past 6 months <input type="checkbox"/> Ejection fraction < 20%	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF >6 months prior <input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which limits activities	<input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> Exertional dyspnea <input type="checkbox"/> Paroxysmal Nocturnal Dyspnea (PND)
Arrhythmias	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia \leq 6 months	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia > 6 months <input type="checkbox"/> Chronic atrial fibrillation or flutter <input type="checkbox"/> Pacemaker	<input type="checkbox"/> Sick Sinus Syndrome <input type="checkbox"/> Supraventricular tachycardia
Hypertension	<input type="checkbox"/> DBP \geq 130 mm Hg <input type="checkbox"/> Severe malignant papilledema or other eye changes <input type="checkbox"/> Encephalopathy	<input type="checkbox"/> DBP 115-129 mm Hg <input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Secondary cardiovascular symptoms: vertigo, epistaxis, headaches	<input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while <u>not</u> taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> DBP <90 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Hypertension, not otherwise specified
Venous Disease	<input type="checkbox"/> Recent PE (\leq 6 mos.) <input type="checkbox"/> Use of venous filter for PE's	<input type="checkbox"/> DVT controlled with Coumadin or heparin <input type="checkbox"/> Old PE > 6 months	<input type="checkbox"/> Old DVT no longer treated with Coumadin or Heparin
Peripheral Arterial Disease	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency < 6 months ago <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (\geq 6 cm)	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency > 6 months ago <input type="checkbox"/> Chronic insufficiency	<input type="checkbox"/> Intermittent claudication <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (< 6 cm) <input type="checkbox"/> s/p abdominal or thoracic aortic aneurysm repair
Respiratory System			
	<input type="checkbox"/> Marked pulmonary insufficiency <input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD with dyspnea at rest despite treatment <input type="checkbox"/> Chronic supplemental O ₂ <input type="checkbox"/> CO ₂ retention (pCO ₂ > 50 torr) <input type="checkbox"/> Baseline pO ₂ < 50 torr <input type="checkbox"/> FEV1 (< 50%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which limits activities <input type="checkbox"/> FEV1 (51%-65%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> FEV1 (66%-80%)
Gastrointestinal System			
Hepatic	<input type="checkbox"/> Portal hypertension and/or esophageal bleeding \leq 6 mos. (Encephalopathy, Ascites, Jaundice with Total Bilirubin > 2)	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis, cirrhosis, portal hypertension with moderate symptoms "compensated hepatic failure"	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis or cirrhosis without portal hypertension <input type="checkbox"/> Acute hepatitis without cirrhosis <input type="checkbox"/> Chronic liver disease manifested on biopsy or persistently elevated bilirubin (>3 mg/dl)
Stomach / Intestine	<input type="checkbox"/> Recent ulcers (\leq 6 months ago) requiring blood transfusion	<input type="checkbox"/> Ulcers requiring surgery or transfusion > 6 months ago	<input type="checkbox"/> Diagnosis of ulcers treated with meds <input type="checkbox"/> Chronic malabsorption syndrome <input type="checkbox"/> Inflammatory bowel disease (IBD) on meds or h/o with complications and/or surgery
Pancreas	<input type="checkbox"/> Acute or chronic pancreatitis with major complications (phlegmon, abscess, or pseudocyst)	<input type="checkbox"/> Uncomplicated acute pancreatitis <input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis with minor complications (malabsorption, impaired glucose tolerance, or GI bleeding)	<input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis w/o complications

Cogent comorbid ailment	Grade 3 Severe Decompensation	Grade 2 Moderate Decompensation	Grade 1 Mild Decompensation
Renal System			
End-stage renal disease	<input type="checkbox"/> Creatinine > 3 mg% with multi-organ failure, shock, or sepsis <input type="checkbox"/> Acute dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine >3 mg% <input type="checkbox"/> Chronic dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine 2-3 mg%.
Endocrine System (Code the comorbid ailments with the (*) in both the Endocrine system and other organ systems if applicable)			
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> Hospitalization ≤ 6 months for DKA <input type="checkbox"/> Diabetes causing end-organ failure <input type="checkbox"/> retinopathy <input type="checkbox"/> neuropathy <input type="checkbox"/> nephropathy* <input type="checkbox"/> coronary disease* <input type="checkbox"/> peripheral arterial disease*	<input type="checkbox"/> IDDM without complications <input type="checkbox"/> Poorly controlled AODM with oral agents	<input type="checkbox"/> AODM controlled by oral agents only
Neurological System			
Stroke	<input type="checkbox"/> Acute stroke with significant neurologic deficit	<input type="checkbox"/> Old stroke with neurologic residual	<input type="checkbox"/> Stroke with no residual <input type="checkbox"/> Past or recent TIA
Dementia	<input type="checkbox"/> Severe dementia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Moderate dementia (not completely self-sufficient, needs supervising)	<input type="checkbox"/> Mild dementia (can take care of self)
Paralysis	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring wheelchair, able to do some self care	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia, ambulatory and providing most of self care
Neuromuscular	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder and requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but able to do some self care	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but ambulatory and providing most of self care
Psychiatric			
	<input type="checkbox"/> Recent suicidal attempt <input type="checkbox"/> Active schizophrenia	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder uncontrolled <input type="checkbox"/> Schizophrenia controlled w/ meds	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder controlled w/ medication
Rheumatologic (Incl. Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus, Mixed Connective Tissue Disorder, Polymyositis, Rheumatic Polymyositis)			
	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder with secondary end-organ failure (renal, cardiac, CNS)	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on steroids or immunosuppressant medications	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on NSAIDs or no treatment
Immunological System (AIDS should not be considered a comorbidity for Kaposi's Sarcoma or Non-Hodgkin's Lymphoma)			
AIDS	<input type="checkbox"/> Fulminant AIDS w/KS, MAI, PCP (AIDS defining illness)	<input type="checkbox"/> HIV+ with h/o defining illness. CD4 ⁺ < 200/μL	<input type="checkbox"/> Asymptomatic HIV+ patient. <input type="checkbox"/> HIV ⁺ w/o h/o AIDS defining illness. CD4 ⁺ > 200/μL
Malignancy (Excluding Cutaneous Basal Cell Ca., Cutaneous SCCA, Carcinoma in-situ, and Intraepithelial Neoplasm)			
Solid Tumor including melanoma	<input type="checkbox"/> Uncontrolled cancer <input type="checkbox"/> Newly diagnosed but not yet treated <input type="checkbox"/> Metastatic solid tumor	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated within the last 5 years	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated > 5 years ago
Leukemia and Myeloma	<input type="checkbox"/> Relapse <input type="checkbox"/> Disease out of control	<input type="checkbox"/> 1 st remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o leukemia or myeloma with last Rx > 1 yr prior
Lymphoma	<input type="checkbox"/> Relapse	<input type="checkbox"/> 1 st remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o lymphoma w/ last Rx >1 yr prior
Substance Abuse (Must be accompanied by social, behavioral, or medical complications)			
Alcohol	<input type="checkbox"/> Delirium tremens	<input type="checkbox"/> Active alcohol abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o alcohol abuse but not presently drinking
Illicit Drugs	<input type="checkbox"/> Acute Withdrawal Syndrome	<input type="checkbox"/> Active substance abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o substance abuse but not presently using
Body Weight			
Obesity		<input type="checkbox"/> Morbid (i.e., BMI ≥ 38)	

OVERALL COMORBIDITY SCORE (Circle one.) **0** **1** **2** **3** **9**
None Mild Moderate Severe Unknown



**Universitätsklinikum
Jena**

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Institut für Phoniatrie und Pädaudiologie
Direktor: Prof. Dr. med. O. Guntinas-Lichius

HELIOS Klinikum Erfurt

**Klinik für Hals-, Nasen-,
und Ohrenheilkunde**
Plastische Operationen

Chefarzt:
Prof. Dr. med. Dirk Eßer

Zentrum für Innere Medizin
3. Medizinische Klinik
Kardiologie, Internistische Intensivmedizin
Chefarzt:
Prof. Dr. med. Harald Lapp

Patienten- und Angehörigeninformation zur Studie

Studie: Einfluss der Komorbidität von Kopf-Hals-Tumor-Patienten auf die Therapieentscheidung

Was ist das Ziel der Studie?

Das Ziel dieser Studie ist zu untersuchen, welchen Einfluss andere chronische Erkrankungen (medizinischer Fachbegriff: Komorbidität) auf die die Therapiewahl bei Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor haben. Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren weisen häufig andere chronische Erkrankungen auf.

Wie läuft die Untersuchung ab?

Die Untersuchungen im Rahmen der Studie ergänzen die normalen Untersuchungen, die Sie sowieso wegen Ihrer Krebserkrankung oder vermuteten Krebserkrankung erhalten. Sie bekommen zusätzlich eine internistische Untersuchung mit Schwerpunkt auf Untersuchungen Ihres Herzens und Ihres Kreislaufs. Bei den Untersuchungen handelt es sich um Routine-Untersuchungen, die tagtäglich angewandt werden: Elektrokardiographie (EKG; = Herzstrommessung), Echokardiographie = Ultraschalluntersuchung des Herzens, Ergometrie = Leistungsmessung des Kreislaufs und eine Lungenfunktionsprüfung. Zusätzlich werden Ihnen Fragen zu möglicherweise neben der Tumorerkrankung bestehenden anderen Erkrankung gestellt. Hierfür werden zum Teil Fragebögen verwendet, die international hierfür eingesetzt werden. Alle Untersuchungen werden in Ihnen vorab in Ruhe erklärt. Sie bekommen wegen der Abklärung der Tumorerkrankung sowieso Blut abgenommen. Im Rahmen der Studie werden wir bei dieser Blutabnahme zusätzlich zwei Werte untersuchen: pro-BNP: dies steht für pro Brain Natriuretic Peptid und ist ein Marker, der vermehrt ins Blut bei Herzüberlastung ausgeschüttet wird; und CDT: dies steht für Carbohydrate-Deficient-Transferrin und ist ein Alkohol-Abbauprodukt. Diese Blutwerte erlauben uns eine bessere Abschätzung Ihrer Komorbidität.

Seite -2-

Patienteninformation Seite -2-

Anhand der genannten Untersuchungen und mit Fragebögen werden wir Ihre Komorbidität beschreiben und untersuchen, welchen Einfluss diese Faktoren auf die Therapieentscheidung haben. Es kann nämlich sein, dass bei Ihnen andere Erkrankungen vorliegen, die es unmöglich machen oder nur einschränkend möglich machen bestimmte Therapieverfahren auszuwählen. So machen es bestimmte andere Erkrankungen unmöglich Sie zu operieren oder Ihnen bestimmte Medikamente gegen die Krebserkrankung zu geben. Wenn dies bei Ihnen zutreffen sollte, so wird dies Ihnen bei der Festlegung der Therapie erklärt werden. Dies hat dann nichts mit unserer Studie zu tun.

Welche Risiken sind mit dieser zusätzlichen Untersuchung verbunden?

Die genannten Untersuchungen bergen keine zusätzlichen Risiken für Sie, sondern sind Untersuchungen, die tagtäglich bei Patienten vorgenommen werden. Sie haben den Vorteil, dass wir Sie sehr gründlich untersuchen in einem Maße, das derart sonst bei der Abklärung einer Tumorerkrankung nicht üblich ist.

Wie lange dauert die Untersuchung?

Die Untersuchung dauert jeweils etwa 120 Minuten.

Die werden die Daten ausgewertet?

Die bei der Messung erhobenen Daten werden anschließend zusammen mit den Angaben aus Ihrem Krankenblatt in anonymisierter Form für die Ergebnisauswertung verwendet. Hierdurch wird sichergestellt, dass aus den verwendeten Daten keine Rückschlüsse auf Ihre Person möglich sind.

Wenden Sie sich mit weiteren Fragen gerne an Ihren behandelnden Arzt auf Station!

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie an der Studie teilnehmen können. Für Sie bestehen keine bedeutenden Risiken, der Erkenntnisgewinn für Patienten mit Tumorerkrankungen kann dagegen sehr groß sein. Darüber hinaus profitieren Sie selbst durch die ausführliche internistisch-kardiologische Untersuchung, die ansonsten nicht routinemäßig vorgenommen wird. Dank Ihrer Mitarbeit ist es hier wie in vielen anderen Bereichen der Medizin möglich, einen Fortschritt in der Diagnostik und Therapie von Krankheiten zu erreichen.

Ort/Datum

Unterschrift aufklärender Arzt

Ort/Datum

Unterschrift Patient/-in



**Universitätsklinikum
Jena**

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Institut für Phoniatrie und Pädaudiologie
Direktor: Prof. Dr. med. O. Guntinas-Lichius

HELIOS Klinikum Erfurt

**Klinik für Hals-, Nasen-,
und Ohrenheilkunde**
Plastische Operationen

Chefarzt:
Prof. Dr. med. Dirk Eßer

Zentrum für Innere Medizin
3. Medizinische Klinik
Kardiologie, Internistische Intensivmedizin

Chefarzt:
Prof. Dr. med. Harald Lapp

Einwilligungserklärung zur Studie

Studie: Einfluss der Komorbidität von Kopf-Hals-Tumor-Patienten auf die Therapieentscheidung

Name, Vorname, Geburtsdatum des **Patienten**

Ich wurde durch _____
(Name, Vorname, Telefonnummer des aufklärenden Arztes)

über die Studie informiert. Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten. Mir wurde eine Kopie meiner unterschriebenen Einwilligungserklärung zur Teilnahme ausgehändigt. Ich habe beide Dokumente gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich - über das Ziel, den Verlauf der Studie, Chancen und Risiken der Behandlung, meine Rechte und Pflichten und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt.

Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen. Diese wurden mir zufriedenstellend und vollständig beantwortet. Zusätzlich zur schriftlichen Patienteninformation wurden folgende Punkte besprochen:

_____ Technische Untersuchungen (EKG, Ergometrie, Echo, Lungenfunktion) und deren Risiken,
_____ Zusätzliche Laboruntersuchungen aus dem routinemäßig abgenommenen Blut

Ich wurde darüber informiert, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und dass ich meine Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir dadurch Nachteile bei der weiteren Behandlung entstehen.

Seite -2-

Einwilligungserklärung Seite -2-

Datenschutzhinweis:

Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten/Studiendaten und ihrer anonymisierten Weitergabe zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständigen in- und ausländischen Überwachungsbehörden oder die zuständige Bundesoberbehörde, und, so weit es sich um personenbezogene Daten handelt, mit der Einsichtnahme durch zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers oder der Behörde einverstanden bin.

Ort/Datum

Unterschrift aufklärender Arzt

Ort/Datum

Unterschrift Patient/-i

Danksagung

Mein herzlichster Dank gebührt Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius, dem Direktor der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Jena, für die Vergabe des Themas sowie die freundschaftliche, stets schnelle und umfassende Unterstützung und Betreuung beim Auswerten der Daten und Verfassen der Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei Professor Dr. med. Dirk Eßer, Chefarzt der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Helios Klinikum Erfurt, für die Unterstützung und die Möglichkeit, die Arbeit in Erfurt durchführen zu können, bedanken.

Frau Dr. med. Kerstin Breitenstein, Oberärztin an der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Helios Klinikum Erfurt gebührt mein Dank für ihre Hilfe und sachverständige Unterstützung.

Herrn Professor Dr. med. Harald Lapp, Chefarzt der 3. Medizinischen Klinik für Kardiologie und internistische Intensivmedizin des Helios Klinikum Erfurt danke ich für die freundliche Unterstützung.

Außerdem danke ich meiner Lebensgefährtin und Familie, von denen mir jederzeit Unterstützung und Verständnis entgegengebracht wurde und die mich stets neu zu motivieren wussten.

Lebenslauf

Von Roland Simeoni

16.07.1964	geboren in Stuttgart
1971	Einschulung
1975	Eintritt in das Wagenburg-Gymnasium Stuttgart
1984	Abitur
1985	Beginn des Medizinstudiums an der Universität zu Köln
1988	Ärztliche Vorprüfung
April 1988 bis Juli 1989	Zivildienst
1989	Wiederaufnahme des Medizinstudiums
1991	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1992	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
April 1993 bis März 1994	Praktischen Jahr
Juni 1994	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1.7.1995 bis 31.12.1995	Arzt im Praktikum in der Abteilung für Kardiologie der Klinik St. Hubertus in Bad Wiessee
1.1. -31.1.1996	Assistenzarzt an der Sana-Herzchirurgischen Klinik Stuttgart
1.2.1996 bis 31.12.1998	Assistenzarzt in der Abteilung Kardiologie der Herz- und Gefäß-Klinik Bad Neustadt
1.1.1999 bis 30.06.2001	Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin am Kreiskrankenhaus Tauberbischofsheim
1.7.2001 bis 31.10.2006	Assistenzarzt in der Abteilung Kardiologie der Herz- und Gefäß-Klinik Bad Neustadt
2006	Facharzt für Innere Medizin, Schwerpunktbezeichnung Kardiologie
1.11.2006 bis 30.09.2008	Oberarzt der Medizinischen Klinik I des Klinikum Meiningen
1.10.2008 bis 31.08.2010	Leitender Oberarzt der III. Medizinischen Klinik für Kardiologie/Elektrophysiologie des Klinikum Pforzheim
01.10.2010 bis 30.06.2014	Leitender Arzt Elektrophysiologie in der 3. Medizinischen Klinik des Helios Klinikum Erfurt
Seit 01.07.2014	Chefarzt der Medizinischen Klinik II - Kardiologie des Helios Spital Überlingen

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Professor Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Überlingen, 04.02.2015

Roland Simeoni